

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG
ÜBER DIE VERÄNDERUNGEN DES HYDROXYPROLINGEHALTES
IM WUNDGEWEBE NACH LAPAROTOMIE UND GASTROTOMIE
BEI GLEICHZEITIGER INTRAPERITONEALER APPLIKATION
VON E. COLI ENDOTOXINEN**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Matthias Jereczek

Berlin

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ÜBER DIE VERÄNDERUNGEN DES
HYDROXYPROLINGEHALTES IM WUNDGEWEBE NACH LAPAROTOMIE UND GASTROTOMIE
BEI GLEICHZEITIGER INTRAPERITONEALER APPLIKATION
VON E.COLI ENDOTOXINEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Matthias Jereczek
Berlin

Referent: Prof. Dr. med. R. Häring
Korreferent: Prof. Dr. med. U. M. Gross

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 3.4.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Zusammenhänge und Fragestellung	1
1.2 Zur pathophysiologischen Bedeutung der Endotoxine	6
1.3 Anmerkungen zur Biochemie von Hydroxyprolin und Kollagen	12
2 MATERIAL UND METHODE	18
2.1 Versuchstiere und Materialien	18
2.2 Einteilung der Versuchstiere in Serien und Gruppen	20
2.3 Operatives Vorgehen	21
2.3.1 Anatomie	21
2.3.2 Anästhesie	21
2.3.3 Operation	21
2.4 Gewinnung von Gewebeproben	25
2.5 Die Bestimmung von Hydroxyprolin in Gewebeproben	27
2.5.1 Chemische Vorgänge	28
2.5.2 Reagenzien	30
2.5.3 Praktische Durchführung der Hydroxyprolinbestimmung	32
2.5.4 Erstellen einer Standardkurve zur Ermittlung der Hydroxyprolinwerte	35
3 ERGEBNISSE	38
3.1 Darstellungsweise	38
3.2 Überlegungen zur Einteilung der Serien A, B und C	40
3.3 Befunde	41
3.3.1 Serie A - Laparotomie	41
3.3.2 Serie B - Laparotomie und Gastrotomie	47

3.3.3	Serie C - Einmalige intraperitoneale Applikation von 3,5 mg E. coli 055:B5 Endotoxinen pro kg Körpergewicht, aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung auf insgesamt 1 ml Suspension, nach Laparotomie und Gastrotomie	55
3.3.4	Kontrollgruppe von gesunden Tieren ohne Operation (Normalwerte)	64
3.4	Vergleichende Beurteilung der Ergebnisse	66
3.4.1	Entwicklung des Körpergewichts im postoperativen Verlauf	66
3.4.2	Veränderungen des Milzgewichts	67
3.4.3	Der Wassergehalt der Gewebeproben	69
3.4.4	Der Hydroxyprolingehalt der Gewebeproben	76
4	DISKUSSION	84
5	ZUSAMMENFASSUNG	103
6	ABKÜRZUNGEN	105
7	TABELLEN	106
8	LITERATURVERZEICHNIS	145
	LEBENS LAUF	160

1 EINLEITUNG

1.1 Zusammenhänge und Fragestellung

Jeder Chirurg fürchtet nach Baucheingriffen vor allem drei Komplikationen: die Nachblutung, den postoperativen Ileus und die Peritonitis. Die postoperative Peritonitis erhält dadurch eine besondere Bedeutung, daß rund 1/3 aller Relaparotomien zu ihrer Bekämpfung durchgeführt werden müssen, und sie zudem 2/3 aller postoperativen Todesfälle nach Baucheingriffen bedingt.

Als Ursache kommt dabei in vielen Fällen eine Nahtinsuffizienz in Betracht (42, 76, 97, 105, 118, 119). Mehrere Studien zeigen die große Bandbreite der Faktoren, die eine Nahtinsuffizienz intestinaler Anastomosen verursachen können, und deren klinische Relevanz (61, 97, 118).

So untersuchte man die Auswirkungen der präoperativen Darmvorbereitung (26a, 112), der fehlenden Darmentleerung (42), der Anwendung intraperitonealer Drains (86), die Rolle der fäkalen Kontamination und der peritonealen Sepsis (54, 112), die Beziehung zwischen Blutverlust und Anastomosenheilung (46), den Ernährungszustand der Patienten (21) und den Einfluß der operativen Technik (26a, 105).

Eine der schwerwiegendsten zu befürchtenden Komplikationen ist die postoperative Peritonitis. Die Verflechtung der Peritonitis mit dem septischen Schock wird aus einer Anmerkung von BURRI (12)

erkenntlich, wonach die Peritonitis mit dem Endotoxinschock zwar nicht identisch ist, aber möglicherweise ein Vorstadium darstellt (120). Die hohe Letalität des septisch-toxischen Schocks durch Peritonitis, die liegt je nach Erreger, Alter und Grundleiden des Patienten zwischen 50 und 80 % (19, 28, 79, 80, 104), zwingt dazu, bei jeder Peritonitis an die drohende Schockgefahr zu denken.

Das Schicksal des septischen Schocks entscheidet sich grundsätzlich durch den Zeitpunkt der Herderfassung und Beseitigung der Ursache sowie durch die Vielzahl und den Schweregrad der Organkomplikationen (19, 28, 119).

Es besteht offensichtlich ein Zusammenhang zwischen der akuten entzündlichen Antwort und den darauffolgenden reparativen Prozessen (30). Eine Übersicht experimenteller Arbeiten zum Entzündungsgeschehen, angefangen von altägyptischen und klassisch griechischen Zeiten, gibt FLOREY 1958 (34), COHNHEIM beschrieb 1882 die Reaktion der Endstrombahn lebender Gewebe auf einen schädigenden physikalischen Reiz (17). URBASCHEK schließlich beobachtete 1970 ähnliche Veränderungen an den Gefäßen der peripheren Strombahn im Endotoxinschock (131).

Zahlreiche Forscher beschäftigten sich mit den Auswirkungen der Endotoxine auf die zellulären Blutbestandteile, auf das Gefäßendothel, auf die Blutgerinnung und beschreiben die Veränderungen

der Gewebe. McKAY und SHAPIRO zeigten 1958, daß das Komplementsystem eine Rolle bei der Endotoxämie spielt (88). Die Bedeutung des Hageman-Faktors wurde von McKAY 1972 aufgezeigt (89). GAYNOR untersuchte 1973 die Rolle der Granulozyten bei der Entstehung endotoxinbedingter Gefäßschäden (39), und McKAY erkannte 1973 die Bedeutung der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin (90).

In jüngster Zeit erschienen Veröffentlichungen von GOODMAN (43) und URBASCHEK (132, 133) über Beobachtungen entzündlicher Veränderungen der terminalen Strombahn und verschiedener innerer Organe im Endotoxinschock.

Als "Wundheilung" bezeichnet man die Gesamtheit der Vorgänge, die an der Behebung des durch die Verwundung erlittenen Schadens beteiligt sind. Zu einem guten Teil handelt es sich dabei um einen entzündlichen Vorgang, der schließlich aufgrund von Vernarbung oder Regeneration der Epithel- bzw. Parenchymzellen in eine RepARATION des erlittenen Schadens ausmündet (7, 17, 19, 43).

In allen Fällen, in denen Zellen von Ruhegeweben (Ganglienzellen, Herzmuskelzellen) untergegangen sind, das bindegewebige Gerüst parenchymatöser Organe zerstört wurde oder die Kontinuität der Basalmembran unterbrochen wurde (z.B. chirurgisch durch das Setzen einer Wunde), ist eine vollständige Regeneration nicht mehr möglich. Die Heilung solcher Defekte wird durch ein Ersatzgewebe, d.h.



Granulationsgewebe und Narbengewebe, vollzogen (7).

Es konnte gezeigt werden, daß lokal applizierte bakterielle Endotoxine, bekannt als Stimulatoren der entzündlichen Antwort (43, 91, 92), die Bildung von Granulationsgewebe fördern (92). Mit den Auswirkungen bakterieller Endotoxine auf das Wachstum von Bindegewebe und die Reißfestigkeit von Hautwunden beschäftigten sich FREIHOFFER (37) und MOLLITT (96), die Berstungsdruckfestigkeit gesetzter Wunden am Rattenmagen bei Faktor XIII Substitution und nach intraperitonealer Applikation von E. coli Endotoxinen untersuchte BAUKNECHT (6).

Von einem funktionellen Standpunkt aus gesehen, ist die Wundfestigkeit die grundlegende und klinisch relevante Frage (44). Ihr zugrunde liegt die Beschaffenheit der beim Reparaturvorgang gebildeten unspezifischen Narbe, deren vorherrschende Struktur die Kollagenfaser ist. Sie ist besonders für die mechanische Beanspruchbarkeit der Wunde verantwortlich, kann aber auch unerwünschte Verhärtungen, Verwachsungen, Schrumpfungen und Stenosen verursachen.

Reines Kollagen seinerseits enthält zu etwa 12,5 % Hydroxyprolin (1, 11, 27, 29, 32, 101, 102), eine Aminosäure, die fast ausschließlich im Kollagen zu finden ist (27, 32, 69, 70, 99). Sie liefert somit ein Maß für den Bindegewebsgehalt einer Gewebeprobe.

Wegen des Einflusses des Bindegewebes, insbesondere des Kollagens auf die Festigkeit einer Wunde, ist der Hydroxyprolingehalt bzw. der Hydroxyprolinumsatz nach Setzung von Wunden oder nach Anlage von Anastomosen in zahlreichen Fällen untersucht worden (8, 15, 20, 20a, 23, 24, 62, 63, 66, 67, 74, 83, 84, 105, 129, 137).

Besonderes Interesse findet nun die Frage nach möglichen Beeinträchtigungen der Wundheilung unter den besonderen Bedingungen des Endotoxinschocks. In diesem Zusammenhang befaßt sich die vorliegende tierexperimentelle Untersuchung mit den

"... Veränderungen des Hydroxyprolingehaltes im Wundgewebe nach Laparotomie und Gastrotomie bei gleichzeitiger intraperitonealer Applikation von *E. coli* Endotoxinen".

1.2 Zur pathophysiologischen Bedeutung der Endotoxine

Die bakteriellen Toxine werden in der Regel in Endotoxine und Exotoxine unterteilt. Diese Klassifikation hat heute nur mehr traditionelle Bedeutung, da klar wurde, daß sowohl Endo- wie Exotoxine bei der Auflösung der Bakterienzelle in den Extrazellulärraum abgegeben werden (19). Immerhin bestehen zwischen den beiden Gruppen von Toxinen Unterschiede, die die Zweiteilung rechtfertigen.

Die zumeist von Gram-positiven Bakterien produzierten Exotoxine sind Proteine, zum Teil mit Enzymcharakter. Zweifellos spielen viele dieser toxischen Substanzen bei der lokalen Schädigung von Körperzellen, im besonderen von Phagozyten, eine große Rolle. Dies gilt in erster Linie für pyogene Kokken, Clostridien, *Vibrio cholerae*, enterotoxigene *E. coli*, Shigellen, z.T. auch Salmonellen und vermutlich viele weitere pathogene Erreger, deren lokal-schädliche Wirkung im einzelnen noch nicht erforscht ist. Eine andere Gruppe von Exotoxinen zeichnet sich durch eine Hauptwirkung an anderer Stelle als am Ort der Keimvermehrung aus: Hierzu gehören u.a. das Diphtherietoxin, das Tetanustoxin, das erythrogene Toxin von Streptokokken bei Scharlach und die Anthraxtoxine. Wahrscheinlich gibt es noch zahlreiche weitere Exotoxine, die noch wenig bekannt und kaum definiert sind, z.B. Toxine von *Pseudomonas*, Pilztoxine und viele andere (19). Als Proteine sind Exotoxine thermolabil; gegen sie werden Antikörper gebildet, durch welche sie neutralisiert werden können. Zu den wichtigsten Eigenschaften der

Exotoxine gehört auch ihre Umwandlungsfähigkeit in die klassischen Toxoide unter Beibehaltung ihrer spezifischen Immunogenität, die die Möglichkeit der aktiven und passiven Immunisierung gegen die klinische Manifestation hochwirksamer Exotoxine (z.B. Diphtherie, Tetanus) bietet.

Endotoxine sind besondere Phospholipid-Polysaccharid-Proteinkomplexe (Lipopolysaccharide) mit dem für den toxischen Effekt hauptverantwortlichen Lipid A, die beim Untergang von Enterobakterien und anderen Gram-negativen Keimen freigesetzt werden (19, 132, 133, 136, 120, 9). Klassische Beispiele von Quellen dieser Art von Endotoxinen sind Salmonellen, Shigellen, E. coli, Neisserien und andere.

Die Bezeichnung "Endotoxin" hat ihren Ursprung in der früheren Auffassung, derzufolge durch die Zerstörung der Bakterienzellen toxische Stoffe aus dem Inneren der Zellen frei werden. Tatsächlich sind die Endotoxine in der äußeren Schicht der Bakterienzellwand lokalisiert, wie aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen hervorgeht (19, 41, 43, 93, 98, 132, 133, 135, 136).

Die Endotoxine als Lipopolysaccharide sind hitzestabil; ihre Thermostabilität hat erhebliche praktische Bedeutung hinsichtlich der Sterilisation (132). Die quantitative Messung von Endotoxin beruht heute zum Teil auf einem Pyrogen-Test (z.B. am Kaninchen) und auf dem Limulus-Test (19, 31, 68, 128, 133).

Eine Schwierigkeit in der Erforschung endotoxischer Effekte bietet die Tatsache, daß die Ergebnisse tierexperimenteller Forschung nicht ohne Einschränkung auf den Menschen übertragen werden können. Bei den verschiedenen Tierspezies sind zum Teil erhebliche Unterschiede hinsichtlich Sensitivität und Reaktivität festzustellen. Das gleiche gilt für die Mediatoren der endotoxischen Effekte. Die am empfindlichsten reagierende Spezies ist der Mensch. Wenn man bedenkt, daß *E. coli* Endotoxine O111 in einer Dosis von 12,5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht (entspr. 250 $\mu\text{g}/20\text{ g}$) für die Maus die LD 75 bedeuten, 1,5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht (entspr. 0,1 $\mu\text{g}/70\text{ kg}$) des gleichen Endotoxins bei freiwilligen Versuchspersonen Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Übelkeit und Unruhe erzeugt und Thrombozyten- und Leukozytenabfall sowie Veränderungen der Gerinnungswerte bedingt, so ist zu ersehen, wie empfindlich der Mensch gegenüber diesen Zellwandbestandteilen Gram-negativer Bakterien ist (132, 133, 136).

1 mg Endotoxin entspricht ungefähr einer Zahl von 7 bis 10×10^{10} *E. coli* Bakterien (49, 132, 133). Ein Gramm faeces enthält etwa 10^9 Keime, von denen ungefähr 20 % Enterobakterien sind. Alle Gram-negativen Bakterien, besonders die Enterobakterien enthalten Endotoxine. Bei entsprechendem Bakterienwachstum im Organismus ist die Herxheimer-Reaktion mit den Folgen der Endotoxämie keine ganz seltene Komplikation (132).

Die pathophysiologischen Effekte der Endotoxine zeigen sich, sobald ausreichende Mengen davon in

den Kreislauf gelangen, z.B. infolge eines infizierten cavum uteri, einer Pyelonephritis, Colitis, Peritonitis, eines Verbrennungstraumas oder durch kontaminierte Infusionen oder Transfusionen (28, 132, 133).

Zu den wichtigsten Wirkungen von Endotoxinen, die z.B. bei einer Sepsis durch Gram-negative Keime voll zum Ausdruck kommen, gehören die Fiebererzeugung (13, 19, 22, 43, 120, 132, 133), die Mobilisierung und allenfalls Schädigung der Leukozyten (19, 39, 43, 75, 132, 133), Läsionen an Blutgefäßendothelien (19, 40, 43, 87, 100, 132, 133), Störungen der Thrombozytenfunktion und der Blutgerinnung (19, 22, 28, 43, 52, 73, 75, 77, 78, 98, 100, 115, 120, 132, 133), Veränderungen der Ansprechbarkeit auf Hormone und Adrenalin (19, 45, 82, 95, 124, 132, 133), Aktivierung des Komplementsystems (9, 19, 41, 43, 124, 132, 133), Induktion der Interferon-Produktion (19), Stimulation der B-Lymphozyten (19, 33), die Auslösung der sogenannten Schwartzman-Sanarelli-Reaktion (19, 115), Störungen der Mikrozirkulation und Blutdrucksenkung (14, 19, 22, 43, 60, 100, 120, 132, 133, 136), Anstieg und darauffolgendes Absinken der Blutzucker-Konzentration (19, 132, 136) u.a.m.

Die Rolle verschiedener Mediatoren, insbesondere des Histamins und des Serotonins in der Initialphase der Endotoxinwirkung ist bekannt (19, 59, 65, 82, 116, 120, 132, 133, 134). Die pathophysiologischen Auswirkungen reichen von einzelnen Fieber-

attacken mit Schüttelfrost und Übelkeit bis zum komplexen Schockgeschehen (14, 19, 22, 28, 52, 60, 73, 75, 98, 100, 115, 120, 124, 132, 133, 135, 136). Entscheidend ist die Menge an Endotoxin, die innerhalb einer bestimmten Zeit in den Kreislauf gelangt (133).

Bei der Auslösung des Endotoxinschocks kann man das Endothel zu den zellulären Faktoren rechnen, die bei der Entstehung des Schocks eine entscheidene Rolle spielen (100, 132, 133). Die Schädigung dieser am Schock beteiligten Zellen führt einerseits zu einer Freisetzung endogener Mediatoren, andererseits zur Aktivierung humoraler Systeme (Abb. 1). Speziell zur Auslösung der Blutgerinnungskette im Rahmen eines Schocks trägt ein generalisierter Endothelschaden entscheidend bei. Aufgrund der komplexen pathophysiologischen Vorgänge sind Ursachen und Wirkung von Endothelschaden und intravasaler Blutgerinnung heute noch schwer voneinander abgrenzbar (100).

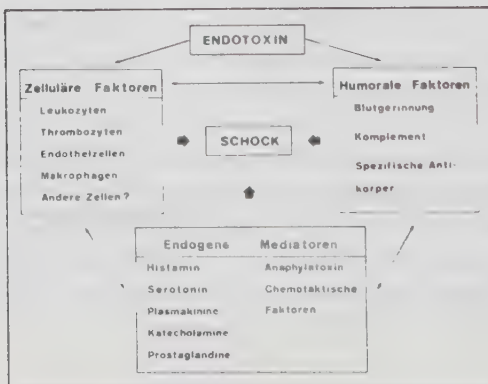


Abb. 14: Mögliche Mechanismen bei der Auslösung des Endotoxinschocks.

Bei der Sepsis durch Gram-negative Erreger (speziell Gram-negative Stäbchen) ist der Endotoxinschock, kenntlich an Hyperpyrexie, schwerem Kreislaufchock, akutem Nierenversagen und Gerinnungsstörungen (Verbrauchskoagulopathie; Disseminated Intravascular Coagulation), auch heute noch eine gefürchtete Komplikation (22).

1.3 Anmerkungen zur Biochemie von Hydroxyprolin und Kollagen

Das Binde- und Stützgewebe (Knorpel, Knochen), die Haut und ihre Anhangsgebilde bestehen zu wesentlichen Teilen aus Skleroproteinen (fibrilläre Proteine: Kollagen, Elastin, Keratine). Weitere wichtige Bestandteile sind Mucopolysaccharide und in Knochen und Zähnen das Knochenmineral. Das Bindegewebe spielt eine bedeutende Rolle bei vielen Alters- und Degenerationerscheinungen, bei der Wundheilung und Regeneration von Organen und bei zahlreichen, insbesondere chronischen Erkrankungen (chronische Hepatitis, Leberzirrhose, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises) (11, 71, 107).

Kollagen, im Tierreich und bei Säugetieren weitverbreitet, ist Hauptbestandteil der Hautproteine, des straffen Bindegewebes (Ligamente, Faszien, Sehnen) und der Grundsubstanz von Knochen und Knorpel; auch die Muskulatur, Magen, Darm und andere Organe enthalten Kollagen. Es macht bis zu etwa 30 % des Gesamtkörperproteins beim Menschen aus (11, 99).

Kollagen wird von Fibroblasten beziehungsweise deren Varianten, den Chondro- und Osteoblasten gebildet. An der Kollagenproduktion sind außer den Fibroblasten viele weitere Zellarten, darunter glatte Muskelzellen, Gefäßendothelien, perisinusoidale Zellen der Leber, Epithelien und andere beteiligt (51).

Die Kollagenbiosynthese erfolgt in mehreren Schritten (Abb. 2):

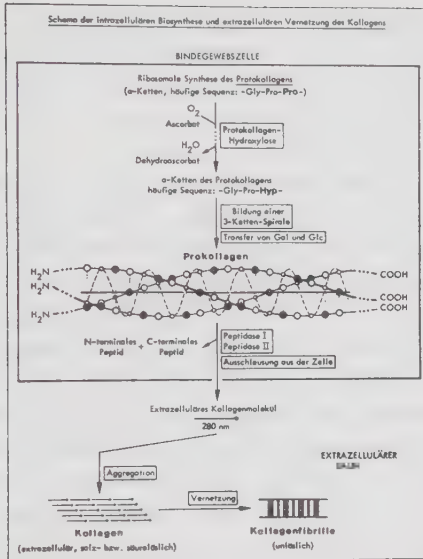


Abb. 2; aus: BUDECKE (11)

In den Bindegewebszellen werden an den Ribosomen Kollagen-Polypeptidketten (α -Ketten) gebildet, die eine bestimmte Aminosäuresequenz aufweisen (Primärstruktur). Es konnten fünf verschiedene Typen von α -Ketten bei Wirbeltieren identifiziert werden (32).

Während diese Bildung noch abläuft, erfolgt eine Hydroxylierung der in den Polypeptidketten enthaltenen Aminosäuren Prolin und Lysin zu Hydroxy-

prolin und Hydroxylysin. Die Hydroxylierung wird durch Hydroxylasen katalysiert und erfordert Sauerstoff, Eisenionen, α -Ketoglutar säure und Ascorbinsäure (7a, 11, 64, 71, 107).

An die Hydroxylierung schließt sich die O-glykosidische Anheftung von Galaktose- und Glukose-resten an einzelne Hydroxylysinreste an. Kollagen hat einen Kohlenhydratanteil von etwa 2 % (11).

Jede Polypeptidkette, die etwa 1000 Aminosäuren enthält, ist in Form einer linksgängigen Spirale aufgewunden (Sekundärstruktur), und jeweils drei Polypeptidketten lagern sich zu einer Superschraube (Tripelhelix) zusammen, dem Prokollagen (Tertiärstruktur). Entsprechend der Kombination von je drei α -Ketten unterscheidet man vier Typen von Kollagen. Es konnte gezeigt werden, daß menschliche Hautnarben neben Typ I Kollagen auch einen hohen Anteil an Typ III Kollagen enthalten (64). Auch gibt es hierin gewebsspezifische Unterschiede der Zusammensetzung, die sich in pathologischen Zuständen verändern (51).

In dieser Form des Prokollagens erfolgt die Ausschleusung aus der Zelle. Vor oder während der Sekretion werden unter der Wirkung spezifischer Peptidasen C- und N-terminale Peptide abgespalten, womit das Prokollagen zum schwerlöslichen monomeren Kollagen (Tropokollagen) wird.

Nach der Ausschleusung formieren sich die Kollagenmoleküle in einer typischen Seit-zu-Seit und End-zu-End-Anlagerung zu Fibrillen, die durch Aus-

bildung von kovalenten Bindungen zwischen den Kollagenmolekülen verfestigt werden. Die innerhalb des einzelnen Kollagenmoleküls oder zwischen verschiedenen Kollagenmolekülen ablaufenden Vernetzungsreaktionen spielen sich zwischen den Lysin- bzw. Hydroxylysinresten ab, von denen ein Teil zunächst enzymatisch desaminiert wird. Die durch Desamination der ϵ -Aminogruppe gebildete Aldehydgruppe reagiert mit einer zweiten Aldehydgruppe (einer benachbarten Peptidkette) in einer Aldolkondensation bzw. mit einer Aminogruppe eines Lysin- oder Hydroxylysinrestes unter Aldiminbildung (7a, 11, 64, 71, 107). Diese durch kovalente Bindungen stabilisierte Vernetzung der Kollagenfibrillen bildet die Grundlage für die zunehmende Reißfestigkeit einer Wunde (64).

Tripelhelicales Kollagen ist gegenüber Proteasen beständig. Deshalb benötigt der Organismus zum Abbau von Kollagen spezifische Enzyme, Kollagenasen. Eine solche von Bindegewebszellen gebildete Kollagenase spaltet in der Peptidkette nur eine einzelne Glycin-Leucin- oder Glycin-Isoleucin-Bindung, und es entstehen zwei Tripelhelix-Bruchstücke, die noch 75 bzw. 25 % des Moleküls ausmachen. Da der Schmelzpunkt nun bei etwa 30°C liegt, zerfällt die helicale Struktur der Bruchstücke, die dann anderen Proteasen zugänglich sind (71).

Die Kollagenfibrillen vieler Säugetiere besitzen eine - von Bindegewebe zu Bindegewebe unterschiedliche - sehr lange Halbwertszeit, die z.B. in der Aorta bis zu 300 Tage, in der Rattenhaut etwa 200

Tage, in Muskel und Leber 60 bzw. 30 Tage beträgt. In bestimmten Situationen wird Kollagen jedoch schneller abgebaut, wie z.B. bei der postpartalen Involution des Uterus, der Wundheilung, bei Arthritis und im alternden Gewebe (11).

Während des Kollagenabbaus wird Hydroxyprolin freigesetzt. Da es für die Kollagenbiosynthese nicht wieder verwandt werden kann, werden etwa 75 % zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert, der Rest unverändert in den Urin ausgeschieden (107). Die Biosynthese von Hydroxyprolin erfolgt nur im Peptidverband durch Hydroxylierung von Prolin, welches über Glutamat- γ -Semialehyd aus Glutaminsäure entsteht (11, 107).

Prolin und Hydroxyprolin stellen im Kollagen gemeinsam etwa 25 % der Aminosäuren. Die für Kollagen spezifische Aminosäure ist allerdings das Hydroxyprolin, das in signifikanter Menge eigentlich nur dort vorkommt (27, 69). Zum Beispiel enthält Hautkollagen verschiedener Tierspezies 10 - 14 g Hydroxyprolin pro 100 g Protein, während Elastin nur kleine Mengen von 1 - 3 g pro 100 g enthält (29, 102, 102). Dennoch ist Elastin die häufigste Fehlerquelle bei der Ermittlung des Kollagengehaltes über die Hydroxyprolinbestimmung, besonders gravierend z.B. im Aortengewebe mit einem hohen Gehalt an Elastin. Für die meisten Gewebe mit einem mittleren oder hohen Gehalt an Kollagen ist jedoch die Ermittlung des Kollagengehaltes über die Hydroxyprolinbestimmung als erste Annäherung ausreichend. Der Fehler aufgrund des Elastingehaltes wird als vernachlässigbar angesehen (29).

Hydroxyprolin ist nach verschiedenen Autoren mit einem Anteil von 10 bis 14 % im Kollagen vertreten (BUDDECKE: 12 - 14 %; EDWARDS, FEY: 12,5 %; KÖRBER, EASTOE: 14 %). Nach NEUMAN und LOGAN (101, 102) erhält man die Kollagenkonzentration aus der Hydroxyprolinkonzentration durch Multiplikation mit dem Faktor 7,46 (entspr. 13,4 %). Der bestimmbare Gehalt an Hydroxyprolin ist also ein annehmbares Maß für die Beurteilung des Kollagengehaltes der Gewebe.

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Versuchstiere und Materialien

- a) Versuchstiere waren ca. 200 bis 300 g schwere männliche WISTAR-Ratten aus der Medizinischen Versuchs-Tierzucht in 8221 Kienberg/Oberbayern. Die Tiere wurden zu mehreren in Normalkäfigen in einem Gemeinschafts-Rattentierstall gehalten, die Umweltbedingungen waren relativ konstant. Die Tiere hatten jederzeit freien Zugang zu Wasser und Futter (Altromin^R, Altromin Spezialfutterwerke GmbH, 4937 Lage).
- b) Äther zur Narkose (Höchst AG)
- c) Polyvidon-Jod-Propanol (Braunoderm^R) zur Hautdesinfektion
- d) Pentobarbital Natrium (Nembutal^R, Abbot GmbH)
- e) Nahtmaterial:
- Atralog^R Nadel-Faden-Kombination mit Vicryl^R Polyglactin 910; 1/2 Kreis Rundkörpernadel; Faden resorbierbar, violett geflochten, synthetisch.
- Gastrotomie: RB-1, Stärke 5-0, V303H
- Laparotomie: SH-1, Stärke 3-0, V774E
- Hautnaht: Nadel-Faden-Kombination mit Suturamid^R Polyamid; 1/2 Kreis schneidende Nadel; Faden nicht resorbierbar, schwarz, synthetisch: FSL, Stärke 3-0, EH7634C H
- (Alle genannten Kombinationen: Ethicon GmbH)

f) E. coli Endotoxine:

Lipopolysaccharide W

Escherichia coli O55:B5 Control 675383

DIFCO Laboratories, Detroit Michigan USA,

aufzulösen in physiologischer Kochsalzlösung

2.2 Einteilung der Versuchstiere in Serien und Gruppen

Es wurden drei Serien - A, B und C - erstellt, von denen jede in sieben Gruppen unterteilt wurde, bezeichnet als 3., 4., 5., 6., 9., 14. und 21., entsprechend dem postoperativen Tag, an dem die Messungen und Bestimmungen durchgeführt wurden. In der Serie A wurde ausschließlich eine Laparotomie durchgeführt, in der Serie B eine Laparotomie und Gastrotomie, und in der Serie C erfolgte nach Laparotomie und Gastrotomie eine intraperitoneale Applikation von *E. coli* Endotoxinen. Sechs gesunde Normaltiere ohne Operation dienten als Kontrollgruppe.

Jeder der oben angesprochenen Gruppen wurden sechs Tiere zugeteilt, in jeder Serie befanden sich also 42 Tiere. In der Serie C befanden sich ursprünglich mehr als 42 Tiere, ein Teil von ihnen verstarb innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ; die verbliebenen Tiere wurden in 7 Gruppen aufgeteilt.

Ein vor Beginn der Versuchsreihe aufgestelltes Operationsprogramm gewährleistete die randomisierte Verteilung der Tiere über die einzelnen Versuchstage. Die Tiere wurden am Operationstag gekennzeichnet und am vorherbestimmten Tag nach Plan getötet. Die biochemische Bestimmung erfolgte an einem beliebigen Tag ohne vorherige Zuordnung.

2.3 Operatives Vorgehen

2.3.1 Anatomie

Der Magen der Ratte läßt, von einer querlaufenden, erhabenen Leiste getrennt, zwei Anteile erkennen: in den oberen $\frac{2}{5}$ die aglanduläre Zone, in den unteren $\frac{3}{5}$ die glanduläre Zone (48, 55, 111, 122). Die aglanduläre Zone oder der Vormagen (bei Wiederkäuern: Pansen) entspricht dem proximalen, der Cardia benachbarten Teil des Fundus. Sie hat keine sekretorische Funktion, ihre Wand ist durchscheinend und dünner als die der glandulären Zone. Die Mucosa besteht, im Gegensatz zur Magenmucosa des Menschen, aus mehrschichtigem Plattenepithel. Die glanduläre oder sekretorische Zone besteht aus zwei Anteilen: dem Corpus als dem säureproduzierenden Teil und dem Antrum beziehungsweise der Pars Pylorica. Das Corpus entspricht sowohl anatomisch als auch funktionell dem des menschlichen Magens (44).

2.3.2 Anästhesie

Die Narkose, eingeleitet mit Äther unter der Glasglocke, wurde etwa 5 Minuten später, nach Eröffnen der Bauchhöhle, durch eine einmalige intraperitoneale Gabe von 0,1 ml Pentobarbital Natrium (Nembutal^R) ergänzt und hielt in der Regel 1 - 2 Stunden an.

2.3.3 Operation

Präoperativ wurden die Tiere gewogen und in Rückenlage auf dem Operationstisch an ihren vier Füßen fixiert. Der Eingriff erfolgte unter sauberen, je-

doch nicht aseptischen Bedingungen. Das Operationsfeld wurde mit einem gefärbten Desinfektionsmittel (Polyvidon-Jod-Propanol, Braunoderm^R) gereinigt. Die Haut wurde paramedian längs durchtrennt (7 cm) und beiderseits nach lateral (2 - 3 cm) von der Fascie freipräpariert. (Die Versetzung der Hautwunde gegenüber der Laparotomiewunde nach lateral empfiehlt sich, um weitergehenden Verwachsungen zwischen den beiden Narben vorzubeugen.) Nach erfolgter medianer Laparotomie wurde der Magen mobilisiert, hervorluxiert und die Bauchhöhle mit kochsalz-getränkten Kompressen abgedeckt. Danach wurde an der Magenvorderwand im Corpusbereich eine Längsgastrotomie von ca. 10 mm Länge durchgeführt und unmittelbar darauf durch fünf Einzelknopfnähte mit einem geflochtenen, resorbierbaren Faden aus Polyglactin (Stärke 5-0) wieder verschlossen (Abb. 4). Alle Nähte wurden nach der einreihigen, allschichtigen Technik mit submukösen Rückstichen (nach GAMBLE (38); Abb. 3) gesetzt und technisch gleich geknotet. Die Laparotomiewunde wurde mit sieben durchgreifenden (Fascie und Peritoneum) Einzelknopfnähten mit einem geflochtenen, resorbierbaren Faden aus Polyglactin 910 (Stärke 3-0) auf Stoß verschlossen. Es folgte der Verschluss der Hautnaht mit einer fortlaufenden Naht mit einem nicht resorbierbaren Faden aus Polyamid (Stärke 3-0). Die Ratte wurde mit einem numerierten Ohr-Clip als unverwechselbare Markierung versehen.

Die Operationszeit betrug durchschnittlich 20 bis 30 Minuten, der Blutverlust wird auf 0,5 bis 1 ml geschätzt.

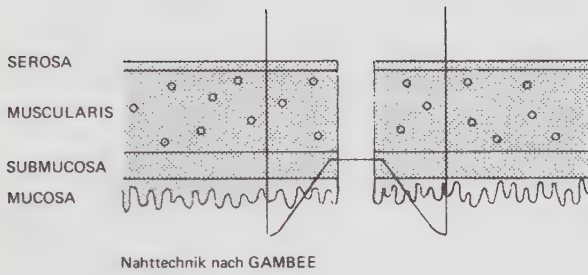


Abb. 3; aus: NÖTHIGER (105)

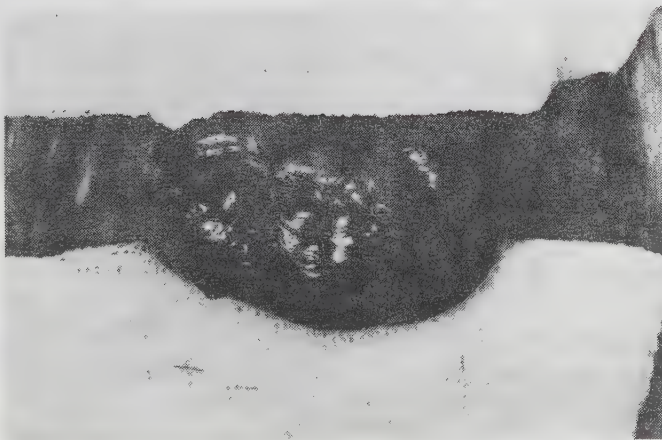


Abb. 4: Nahtverschluß der Längsgastrotomie am Rattenmagen

Die beschriebene Operationstechnik wurde vollständig nur bei den Serien B und C angewandt. Bei der Serie A beschränkte sich der Eingriff auf die Laparotomie, eine Gastrotomie wurde nicht vorgenommen. Die eröffnete Bauchhöhle wurde etwa 10 Minuten lang unter kochsalz-getränkten Kompressen offengehalten und dann wieder verschlossen.

Bei der Serie C erfolgte zusätzlich die einmalige Applikation von 3,5 mg/kg Körpergewicht *Escherichia coli* Endotoxinen, aufgelöst in 0,9 %iger Kochsalzlösung auf insgesamt 1 ml Suspension, in die freie Bauchhöhle vor Verschuß der letzten Einzelknopfnahht (Abb. 5).

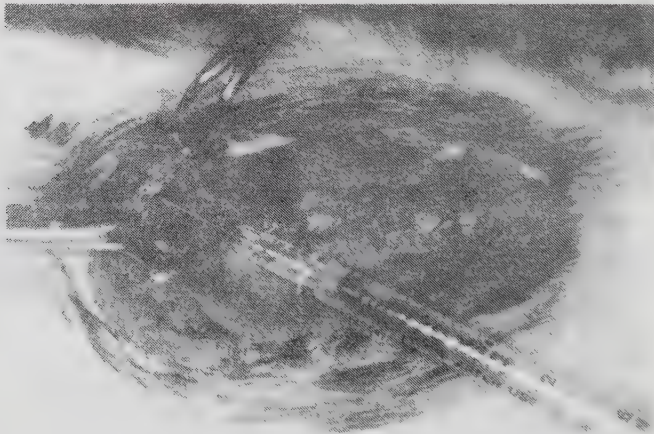


Abb. 5

2.4 Gewinnung von Gewebeproben

Die Ratte wurde in der Ätherglocke bis zum Eintritt des Atem- und Herzstillstandes belassen. Danach wurde sie gewogen und auf dem Operationstisch fixiert. Die Haut wurde aufgeschnitten, von der Fascie abpräpariert und von der darunterliegenden Laparotomienarbe gelöst. Der Bauchraum wurde seitlich der Laparotomienarbe eröffnet, Magen und Milz wurden herausgenommen. Die Milz wurde sogleich frisch gewogen. Aus der Magen hinterwand wurde ein ca. $0,5 \text{ cm}^2$ großes Gewebestück geschnitten, die Gastrotomienarbe an der Magenvorderwand wurde nach Entfernen der Fäden und des anhängenden Bindegewebes möglichst knapp aus dem umliegenden gesunden Gewebe herausgelöst. Die Laparotomienarbe wurde freipräpariert und zu einem ca. 2-3 cm langen Streifen geschnitten. Schließlich wurde der Thorax der Ratte eröffnet und das Herz an der Basis von den großen Gefäßen getrennt, um den Tod des Versuchstiers zu sichern.

Die entnommenen Gewebeproben wurden auf einer Präzisionswaage (Typ 2604, Sartorius G.m.b.H.) in frischem, feuchten Zustand gewogen (Feuchtgewicht, FG). Dabei nimmt man, wie auch bei den folgenden Wägungen, eine Differenzwägung vor, das heißt: Zuerst wird ein Gläschchen (h 25 mm, d 25 mm, ca. 6 ml, Fa. Brand W.G.) in leerem Zustand gewogen, dann dasselbe Schälchen mit der Gewebeprobe; der Differenzbetrag wird als das wahre Gewicht der Gewebeprobe angegeben. Anschließend wurden die Gewebeproben 24 Stunden lang im Wärmeschrank bei 110°C getrocknet.

Nach dem Trocknen wurden die Proben wiederum gewogen (Trockengewicht, TG) und dann im Exsikkator, dem etwas Kieselgur (Trockenmittel) beigegeben wurde, bis zu ihrem Gebrauch aufbewahrt. Zur getrennten, sortierten und dennoch platzsparenden Aufbewahrung der kleinen Gewebeproben haben sich Mikrotiter-Systeme aus der Immunologie bewährt, deren einzelne Kammern mit einem klebenden Markierungspunkt verschlossen wurden.

2.5 Die Bestimmung von Hydroxyprolin in Gewebeproben

Die hier verwandte Methode der "Bestimmung von Hydroxyprolin in Gewebe- und Eiweißproben, die nur einen kleinen Anteil dieser Aminosäure enthalten" wurde von WOESSNER (139) als Modifikation der ursprünglich von STEGEMANN (125) entwickelten Methode vorgestellt, die wiederum auf einer Bestimmungsmethode von NEUMAN und LOGAN (101) basiert. Sie verspricht eine höhere Empfindlichkeit der Farbstoffbildung, größere Stabilität des Farbkomplexes und eine geringere Anfälligkeit gegenüber Störeffekten von anderen Aminosäuren (139). Die Genauigkeit der Methode wird bei einer Bestimmung des Hydroxyprolingehaltes vakuumgetrockneter Kalbshautgelatine mit der Angabe von $14,34 \pm 0,16$ % deutlich (139). Dieser Wert liegt nahe den Angaben von NEUMAN und LOGAN über ein ähnliches Gelatinepräparat (102). EDWARDS (29) allerdings in der jüngsten Publikation über ein ähnliches, verbessertes Verfahren berichtet bei seiner Bestimmung von Hydroxyprolin in einer Gelatinelösung $41,2 \mu\text{g}$ pro ml 6n HCl von Werten zwischen $4,2$ und $5,3 \mu\text{g}$ Hydroxyprolin pro ml Lösung mit einem Mittelwert von $4,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ und einer Standardabweichung von $0,35 \mu\text{g}/\text{ml}$ (entspr.: $11,65 \pm 0,85$ %).

Die angesprochenen Methoden wurden schon in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen verwandt. Die Hydroxyprolinbestimmung nach WOESSNER führten u.a. ANDERS, BAER, COLIN, CRONIN, deHAAN, HASTINGS, MADDEN, MADDEN und PEACOCK, SCHILLACI, vanWINKLE und WISE durch (4, 5, 18, 20, 50, 53, 84, 83, 117, 137, 138). Die ursprüngliche Methode nach NEUMAN

und LOGAN verwandten SMITH und ENQUIST, SANDBERG, JIBORN, FREIHOFFER und ADAMSONS (123, 114a, 66, 67, 37, 1), die Modifikation nach STEGEMANN verwandten MERKLE und KURSH (94, 74), eine weitere Variation von PROCKOP und UDENFRIEND (110), STEIN UND KEISER sowie NÖTHIGER (127, 105).

2.5.1 Chemische Vorgänge

In saurer Hydrolyse werden die Gewebeproben, die in ihnen enthaltenen Proteine, durch Spaltung der Peptidbindungen in ihre Grundbestandteile, die Aminosäuren, zerlegt. Eine dieser Aminosäuren, Hydroxyprolin, wird nun in der bisher ungeklärten Chloramin T-Oxidation zu Pyrrol-2-carbonsäure und Pyrrol oxidiert (29, 85, 108, 110, 125, 139) (Abb. 6).

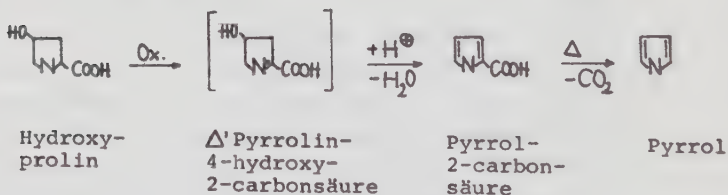
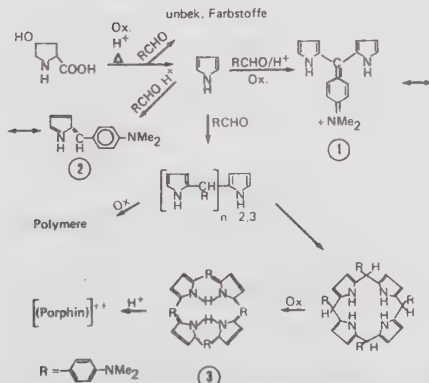


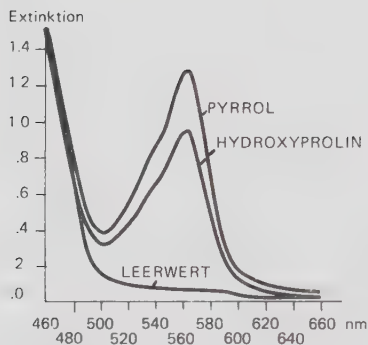
Abb. 6: Oxidation und Decarboxylierung von Hydroxyprolin zu Pyrrol; nach: PROCKOP und UDENFRIEND (110) und PINDUR (108)

Dabei stellt Pyrrol die Ausgangsbasis für die Farb-
reaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlichs
Reagenz) dar (29, 110). Es entstehen dabei Farb-
stoffe der Struktur eines Dipyrryl-phenyl-methen-
Salzes mit Absorptionsmaxima bei 560 und 480 nm
(rot (1)) und eines ms-Tetra-(4-dimethylamino-
phenyl)-porphins mit Absorptionsmaxima bei 610,
566 und 460 nm (gelbgrün (3)) sowie wahrscheinlich
Ehrlichs Farbsalze in Form eines Benzyliden-pyrro-
lenin-Farbsalzes mit einem Absorptionsmaximum um
550 nm ((2); 108) (Strukturen siehe Abb. 7). Die
entstandene Farblösung wird insgesamt als "rot" be-
schrieben. Die Extinktion wird spektrophotometrisch
bei 557 nm bestimmt (139; Abb. 8), andere Angaben
liegen bei 565 nm (10), 560 nm (110), 550 nm (29,
108, 125) und 540 nm (69).



Die Farbreaktion von Hydroxyprolin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd nach PINDUR ().

Abb. 7; aus: PINDUR (108)



Vergleich der Extinktionen der Farbstoffe aus reinem Pyrrol und aus den Reaktionsprodukten von Hydroxyprolin. Als Vergleichswert diente aqua dest

Abb. 8; nach PROCKOP und UDENFRIEND (110)

2.5.2 Reagenzien

a) Hydroxyprolin Standard:

Stammlösung: 25 mg Vakuum getrocknetes L-Hydroxyprolin in 250 ml 0,001 n HCl

(4- [R] -Hydroxy-pyrrolidin-2- [S] -carbonsäure) $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHCOOH}$;

MG 131.13; puriss. p.a. Fluka AG,
CH-9470 Buchs

Standardlösungen: Verdünnungen der Stammlösung mit
aqua bidest. - täglich frisch

b) Puffer:

50 g Citronensäure-1-hydrat (p.a. $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$; Merck
Art. 244)

12 ml Eisessig (Essigsäure 99-100 %; DAB 7; Merck
Art. 56)

120 g Natriumacetat krist. (p.a. $CH_3COONa \cdot 3H_2O$;
Merck Art. 6267)

34 g Natriumhydroxid Plättchen (NaOH; DAB 7; Merck
Art. 6495)

werden mit aqua bidest. auf ein Gesamtvolumen von
1 l gebracht. Der pH wird mit NaOH vorsichtig auf
6,0 eingestellt; der Puffer wird unter Toluol im
Kühlschrank aufbewahrt.

c) Chloramin T:

Eine 0,05 molare Lösung wird täglich frisch berei-
tet, indem 1,41 g Chloramin T (Natrium N-chloro-p-
toluolsulfonamid; DAB 7) in 20 ml aqua bidest.
gelöst werden, 30 ml Methylcellosolve und 50 ml
Puffer dazugegeben werden. Die Lösung wird in ei-
ner Flasche mit Glasstopfen aufbewahrt.

d) Methylcellosolve:

Äthylenglycolmonomethyläther (p.a. $C_3H_8O_2$; Merck
Art. 859)

e) Perchlorsäure:

3,15 molare Lösung mit 27 ml 70 % Perchlorsäure
(p.a. $HClO_4$; Merck Art. 519) in aqua bidest.
auf 100 ml

f) 4-Dimethylaminobenzaldehyd:

20 %ige Lösung, kurz vor Gebrauch herzustellen mit 20 g 4-(Dimethylamino)-benzaldehyd (p.a. $C_9H_{11}NO$; Merck Art. 3058) in Methylcellosolve auf 100 ml. Eine bessere Lösung der Substanz wird im 60°C Wasserbad erreicht.

2.5.3 Praktische Durchführung der Hydroxyprolinbestimmung

Von den getrockneten Gewebeproben werden kleine Portionen von 2 bis 4 mg abgetrennt. Ihr genaues Gewicht (Probengewicht im Trockenen, PG) wird auf der Präzisionswaage (Typ 2604, Sartorius G.m.b.H.) im Verfahren der Differenzwägung ermittelt. Nach Zugabe von 2 ml einer 6 n HCl werden die Proben in Pyrex Teströhrchen eingeschmolzen. Dies geschieht in der Glasbläserei unter Verwendung einer besonders heißen Flamme. Die Proben werden 24 Stunden lang bei 110°C im Wärmeschrank hydrolysiert (nach EDWARDS, 29). Dann werden die Röhrchen wieder geöffnet und der Inhalt in 20 ml Meßkolben überführt, in die vorher ein paar Krümel Methylrot-Indikator (pH 4,4 - 6,2; Merck Art. 6076) gegeben wurden. Das Hydrolysat wird neutralisiert, indem zuerst die theoretisch benötigte Menge an 2,5 n NaOH (ca. 4,8 ml) hinzugegeben wird, dann tropfenweise fein titriert wird mit immer niedriger werdenden Konzentrationen an NaOH und HCl bis der Indikator gerade von rot nach gelb umschlägt, d.h. die Lösung bernsteinfarben aussieht. Danach wird der Meßkolben mit aqua bidest. bis auf 20 ml aufgefüllt. Jeweils zweimal 2 ml des



Abb. 9: Standardlösungen von 1 bis 5,5 μg Hydroxyprolin
in 2 ml Lösung nach der Farbreaktion

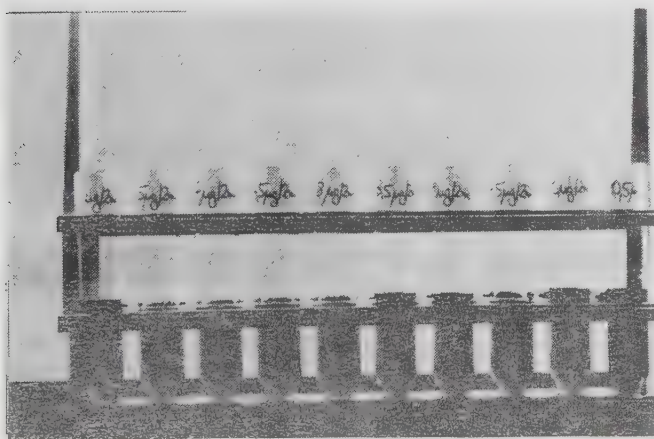


Abb. 10: Standardlösungen von 6 bis 10,5 μg Hydroxyprolin
in 2 ml Lösung nach der Farbreaktion

neutralisierten und verdünnten Hydrolysats werden auf 16 x 150 mm Zentrifugengläschen verteilt; zusätzlich werden ein Gläschen mit Standardlösung (Hydroxyprolinkonzentration zwischen 2 und 5 $\mu\text{g}/2\text{ml}$) und eins mit 2 ml einer 0,001 n HCl (Nullwert) vorbereitet. Jeweils 40 Zentrifugengläschen können auf einmal bearbeitet werden; begrenzt ist die Zahl durch die Zeitspanne von 5 Minuten im 2. Reaktionsschritt, die beim Pipettieren nicht überschritten werden darf.

Die Hydroxyprolin-Oxidation beginnt mit der Zugabe von 1 ml Chloramin T in jedes Zentrifugengläschen in einer vorherbestimmten Reihenfolge. Das Gläschen wird ein paarmal geschüttelt und bleibt 20 Minuten lang bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird in der gleichen Weise 1 ml Perchlorsäure hinzugefügt, die Lösung darf höchstens 5 Minuten bei Zimmertemperatur stehen. Schließlich wird 1 ml 4-Dimethylaminobenzaldehyd hinzugegeben. Die Zentrifugengläschen müssen kräftig geschüttelt werden, bis keine Schlieren mehr zu sehen sind. Der ganze Ansatz wird nun für 20 Minuten in ein 60°C Wasserbad gestellt und danach mit Leitungswasser gekühlt. Der Farbstoff ist jetzt für mindestens 1 Stunde stabil. Die Extinktion der Lösung kann in einer Glasküvette mit 10 mm Schichtdicke im Spektralphotometer (Beckmann DB) bei 557 nm bestimmt werden, wobei die Lösung mit 0, μg Hyp als Referenzwert dient. Aus dem Mittelwert der jeweils zwei angesetzten Probelösungen kann dann der Hydroxyprolinwert mit der Eichgeraden graphisch oder mit der Geradengleichung rechnerisch ermittelt werden.

2.5.4 Erstellen einer Standardkurve zur Ermittlung der Hydroxyprolinwerte

Vorbemerkung:

Die Notwendigkeit der Bestimmung einer Eichgeraden mit Hilfe einer Serie von Standardlösungen ergab sich aus der Beobachtung, daß bei der vorliegenden Versuchsanordnung die Werte der zur Richtigkeitskontrolle in den einzelnen Serien mitgeführten Standardlösungen im Extinktions-Konzentrations-Diagramm zwar auf einer Geraden lagen, diese jedoch entgegen den Angaben von WOESSNER (139) den Nullpunkt $\text{Ext.} = 0$ / $\text{Konz.} = 0$ nicht berührte.

Durchführung:

Vakuum getrocknetes L-Hydroxyprolin wird in verschiedenen Konzentrationen, den gesamten Meßbereich umfassend, zur Lösung gebracht. Es entstehen zwanzig verschiedene Standardlösungen mit Konzentrationen zwischen $1\text{ }\mu\text{g}$ und $10,5\text{ }\mu\text{g}$ Hydroxyprolin in 2 ml. Diese werden in der gleichen Weise behandelt wie die hydrolysierten Gewebeproben (Abb. 9 + 10). Die gemessenen Extinktionen werden über den entsprechenden Konzentrationen auf Millimeterpapier aufgetragen. Es entsteht dabei eine Eichgerade. Der lineare Zusammenhang wird von WOESSNER (139) zumindest für den Bereich zwischen 0 und $5\text{ }\mu\text{g}$ mit einer leichten negativen Abweichung zwischen 5 und $10\text{ }\mu\text{g}$ angegeben. BLUMENKRANTZ (10) allerdings bestätigt die Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes (linearer Zusammenhang zwischen Extinktion und Konzentration, $E = \epsilon \cdot c \cdot d$ mit: E = Extinktion, ϵ = molarer Extinktionskoeffizient, c = Konzentration der Probe in mol/ml und d = Schichtdicke der Meßprobe in cm) im Bereich von 2 bis $50\text{ }\mu\text{g}$ Hydroxyprolin in 2 ml Lösung.

Mathematische Auswertung:

(gemessene und errechnete Werte siehe Tab. 28)

Die oben angegebenen Standardlösungen ergeben eine Eichgerade mit einem Korrelationskoeffizienten (Maß für den linearen Zusammenhang zweier Meßgrößen) von $r = 0,998$.

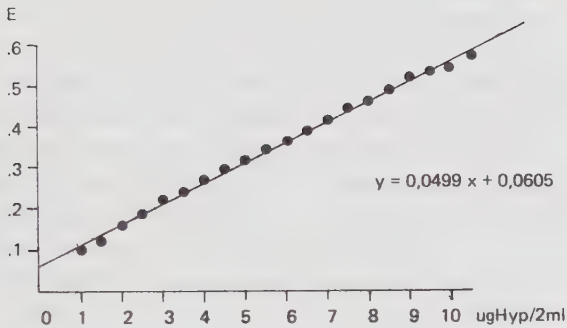
$$r = \frac{\sum_{i=1}^{20} x_i y_i - \left(\sum_{i=1}^{20} x_i \right) \left(\sum_{i=1}^{20} y_i \right)}{\sqrt{\sum_{i=1}^{20} x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{20} x_i \right)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^{20} y_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{20} y_i \right)^2}}$$

Dabei ist x die Konzentration der Hydroxyprolin-Standardlösungen und y die gemessene Extinktion.

Es wurde außerdem mit der Regressionsgeraden von y auf x (x ist unabhängige, y abhängige Variable) diejenige Gerade ermittelt, die sich der Punktwolke von Standardmeßwerten am besten anschmiegt.

$$b_{yx} = \frac{\sum_{i=1}^{20} x_i y_i - \left(\sum_{i=1}^{20} x_i \right) \left(\sum_{i=1}^{20} y_i \right)}{\sum_{i=1}^{20} x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{20} x_i \right)^2} \quad a_{yx} = \frac{\sum_{i=1}^{20} y_i - b_{yx} \sum_{i=1}^{20} x_i}{20}$$

Es errechnete sich eine Eichgerade mit der Geradengleichung $y = 0,0499 x + 0,0605$. (Abb. 11)



Extinktionen der Hydroxyprolin-Standards
Eichgerade ist die Regressionsgrade von y auf x

Abb. 11

Mit Hilfe der entstandenen Eichgeraden kann man nun, bei gleichzeitiger Richtigkeitskontrolle durch den in jeder Serie mitgeführten Standardwert, den gemessenen Extinktionen der Proben die dazugehörigen Hydroxyprolinwerte zuordnen. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors läßt sich der Hydroxyprolin-gehalt der Proben jetzt auch in $\mu\text{g pro mg Trockengewicht des Gewebes}$ angeben.

3 ERGEBNISSE

3.1 Darstellungsweise

Die Charakterisierung der untersuchten Gruppen erfolgte durch die Bestimmung der Mittelwerte (arithmetisches Mittel) und der Standardabweichungen. Dies geschah aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit mit Daten aus anderen Untersuchungen, besonders in der englischsprachigen Literatur. Arithmetisches Mittel und Standardabweichung sind jedoch nicht ganz unproblematisch in ihrer Interpretation, da es sich hier um ein biologisches System und wahrscheinlich nicht um eine Normalverteilung von Merkmalen handelt. Daher wurden zudem noch der Median als Lagemaß und min- und max-Werte als die Spannweite der Messungen angegeben.

Die graphische Darstellung erfolgte durch vergleichende Mittelwertskurven mit eingefügten Streuungsbalken (s1-Bereich) über den Beobachtungszeitraum von 21 Tagen. Für die Darstellung der Milzgewichte und des Körpergewichts wurde die anschauliche Form des Säulendiagramms gewählt.

Die Unterschiede zwischen den Versuchsserien wurden an den einzelnen postoperativen Tagen sowie über den gesamten postoperativen Verlauf mit dem Signifikanztest für unverbundene Stichproben nach WILCOXON (114, 26) festgestellt. Ferner wurden die paarigen Werte der Magenrückfläche und der Gastrotomienarbe aus ein und demselben Versuchstier im WILCOXON-Paardifferenzen-Test (114, 26) miteinander verglichen.

Signifikante Unterschiede der verglichenen Stichproben werden bei einseitiger Fragestellung mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α in Prozent mit "p kleiner" ($p <$) beziehungsweise "p kleiner gleich" ($p \leq$) angegeben.

3.2 Überlegungen zur Einteilung der Serien A, B und C

Die Serie A umfaßt Tiere, bei denen nur eine Laparotomie durchgeführt wurde, und die eröffnete Bauchhöhle für 10 Minuten offengehalten wurde.

In der Serie B befinden sich Tiere, bei denen sowohl eine Laparotomie als auch eine Gastrotomie mit unmittelbar darauffolgendem Nahtverschluß durchgeführt wurde.

Die Serie C zeigt die Tiere, bei denen nach Laparotomie und Gastrotomie eine zusätzliche intraperitoneale Applikation von E. coli Endotoxinen erfolgte.

Zudem wurden Vergleichswerte von gesunden Normaltieren ohne Operation in einer Gruppe von sechs Tieren zusammengestellt (Normalwerte).

Das Augenmerk richtet sich hauptsächlich auf den Vergleich der Serien B und C. Die Serie A wurde zusätzlich eingeführt, um einen möglichen Effekt der bloßen Bauchhöhleneröffnung oder der Pentobarbitalnarkose von den eigentlichen Auswirkungen der Gastrotomie und der Endotoxinapplikation unterscheiden zu können. Als Bezugsgröße für alle Serien dient der Normalzustand der Tiere ohne Operation, deren Vergleichswerte als Ausgangspunkt der Kurven am "0. postoperativen Tag" eingebracht sind.

3.3 Befunde

3.3.1 Serie A - Laparotomie

An den 42 Tieren dieser Serie wurde ausschließlich eine Laparotomie vorgenommen. Regelmäßige Beobachtungen an den jeweiligen postoperativen Tagen waren Verklebungen von Milz und Magen sowie Fibrinbeläge auf dem Omentum majus und auf der Serosa von Magen, Milz und Leber. Die Laparotomienarbe war bei einigen Tieren mit der Hautnarbe verwachsen. In einzelnen Fällen gab es Dehiszenzen und Nekrosen der Hautnarbe, bedingt durch frühzeitiges Entfernen des Nahtmaterials durch die Versuchstiere selbst.

Folgende Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, min- und max-Werte des Körpergewichts, des Milzgewichts, des Wasser- und Hydroxyprolingehaltes der Magenrückfläche und der Laparotomienarbe wurden ermittelt:

Tab. 1: Körpergewicht am n'ten pop. Tag in g & des KG am Operationstag

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	99,27	101,05	105,05	106,39	106,23	111,14	117,59
s	2,30	3,45	2,77	4,02	7,81	2,47	4,55
$x_{\min}$	95,22	97,01	101,12	100,93	93,31	107,08	110,98
$\tilde{x}$	100,34	101,36	104,80	105,83	107,46	111,11	118,82
$x_{\max}$	101,14	106,52	108,77	112,89	117,16	114,32	122,90

Tab. 2: Milzgewicht in g % des KG am n^{ten} postoperativen Tag

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	0,220	0,233	0,248	0,223	0,225	0,232	0,212
s	0,028	0,023	0,035	0,041	0,037	0,018	0,045
$x_{\min}$	0,181	0,210	0,209	0,174	0,183	0,203	0,166
$\tilde{x}$	0,219	0,229	0,249	0,213	0,221	0,235	0,199
$x_{\max}$	0,257	0,274	0,297	0,293	0,287	0,255	0,299

Tab. 3: Wassergehalt der Magenrückfläche in mg % des Frischgewichts

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	77,60	79,91	79,81	78,27	77,42	74,75	72,64
s	1,89	1,65	2,34	3,97	3,39	3,17	2,94
$x_{\min}$	69,48	72,47	66,32	58,26	69,80	69,08	72,26
$\tilde{x}$	77,19	80,04	79,58	78,81	78,16	74,53	73,05
$x_{\max}$	79,45	83,61	81,65	86,49	78,36	78,34	78,08

Der Wassergehalt der Magenrückfläche hat am 4. pop. Tag ein Maximum und fällt bis zum 6. pop. Tag wieder auf den Ausgangspunkt zurück. Im weiteren postoperativen Verlauf zeigen sich keine deutlichen Veränderungen.

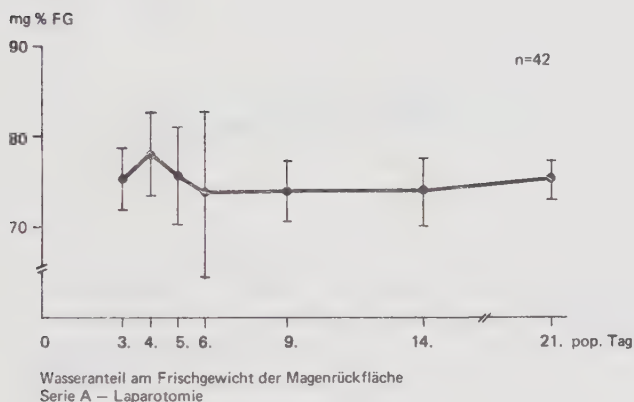
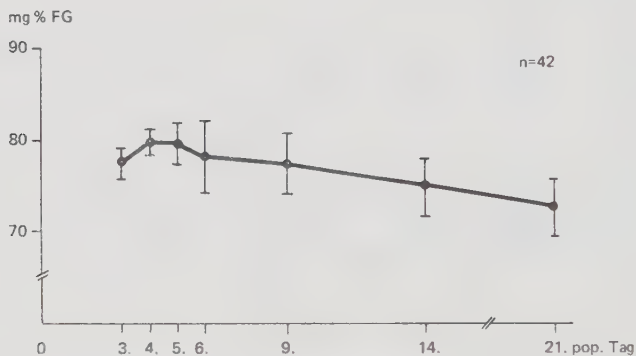


Abb. 12

Tab. 4: Wassergehalt der Laparotomienarbe in mg % des Frischgewichtes

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	77,60	79,91	79,81	78,27	77,42	74,75	72,64
s	1,89	1,65	2,34	3,97	3,39	3,17	2,94
$x_{\min}$	75,20	77,35	76,58	73,63	71,59	70,36	68,55
$\tilde{x}$	77,19	80,04	79,58	78,81	78,16	74,53	73,05
$x_{\max}$	80,72	82,18	83,32	82,94	80,53	80,01	76,42

Die Laparotomienarbe zeigt am 4. und 5. pop. Tag eine leichte Erhöhung des Wassergehaltes, die im weiteren Verlauf wieder zurückgeht.



Wasseranteil am Frischgewicht der Laparotomienarbe
Serie A - Laparotomie

Abb. 13

Tab. 5: Hydroxyprolingehalt der Magenrückfläche in $\mu\text{g}/\text{mg}$
Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	11,42	13,21	12,96	12,42	13,30	14,98	15,35
s	1,89	2,63	1,51	2,04	2,42	1,60	2,78
$x_{\min}$	8,52	10,12	10,90	9,65	8,76	13,59	12,26
$\tilde{x}$	11,41	13,16	13,76	12,74	13,82	14,41	14,67
$x_{\max}$	14,02	17,08	15,03	14,74	15,26	16,98	19,61

Der Hydroxyprolingehalt der Magenrückfläche zeigt einen deutlichen Anstieg zum 3. und 4. postoperativen Tag und eine ganz leichte Steigerung im weiteren Verlauf bis zum Maximum am 21. pop. Tag.

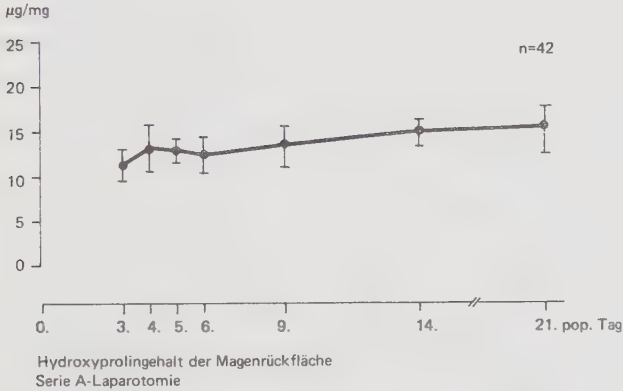


Abb. 14

Tab. 6: Hydroxyprolingehalt der Laparotomienarbe in $\mu\text{g/mg}$ Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	13,11	18,21	20,79	17,80	17,32	23,45	31,59
s	1,88	2,68	3,77	3,25	2,85	4,05	3,58
$x_{\min}$	11,30	14,23	16,52	12,93	13,05	18,25	27,11
$\tilde{x}$	12,84	18,33	21,19	17,63	17,53	23,41	31,73
$x_{\max}$	16,42	21,34	24,79	21,34	21,05	28,27	35,95

Die Laparotomienarbe zeigt einen steilen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes zum 5. pop. Tag hin und nach einer leichten Senkung am 6. und 9. pop. Tag einen weiteren deutlichen Anstieg über den 14. zum Maximum am 21. pop. Tag.

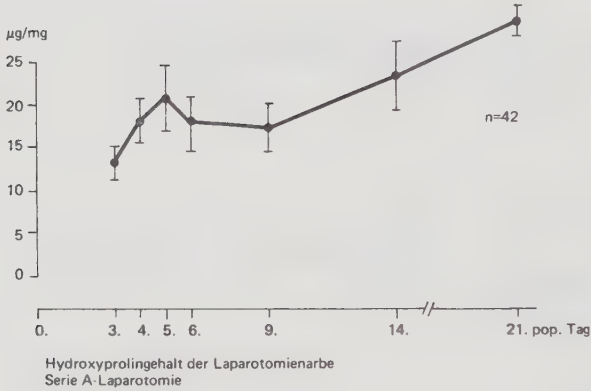


Abb. 15

3.3.2 Serie B - Laparotomie und Gastrotomie

Es wurden insgesamt 42 Tiere operiert; postoperativ waren keine Verluste zu verzeichnen. Pathologisch=anatomische Veränderungen in der Umgebung der Gastrotomiewunde waren bei vier Tieren Serome am 3., 5. und 9. pop. Tag, bei drei Tieren am 5., 6. und 21. pop. Tag Magenabszesse. Regelmäßig deckte das Omentum majus das Wundgebiet, Milz und Magen waren miteinander verklebt; in etwa der Hälfte der Fälle war die Leber mit der Gastrotomienarbe verbacken.

Bei zwei Tieren am 21. pop. Tag waren Zeichen einer abgelaufenen Peritonitis mit weitgehenden Verwachsungen im Bauchraum zu sehen. Die Laparotomiewunde war in allen Fällen geschlossen, oftmals aber mit der darüberliegenden Hautnarbe verwachsen. Bei einem Tier am 9. pop. Tag fanden sich multiple Bauchwandabszesse. Die Hautnarbe wies in einzelnen Fällen Dehiscenzen und Nekrosen auf.

Bei der Bestimmung des Körpergewichts, des Milzgewichts, des Wasser- und Hydroxyprolingehaltes der Magenrückfläche, der Gastrotomienarbe und der Laparotomienarbe ergaben sich folgende Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, min- und max-Werte:

Tab. 7: Körpergewicht am n'ten pop. Tag in g % des KG am Operationstag

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	99,99	99,03	103,76	107,60	108,82	107,06	118,56
s	1,65	3,02	5,35	7,69	2,68	4,04	4,79
$x_{\min}$	97,75	94,99	93,73	96,52	104,01	101,42	113,73
$\tilde{x}$	100,71	99,97	106,54	108,27	108,91	107,99	117,35
$x_{\max}$	101,39	101,86	107,24	116,72	112,26	111,73	126,02

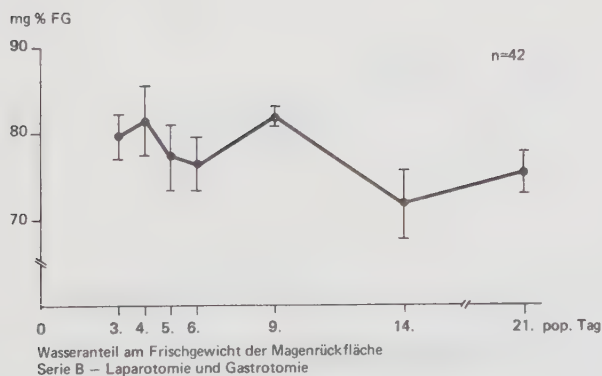
Tab. 8: Milzgewicht in g % des KG am n'ten postoperativen Tag

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	0,224	0,296	0,271	0,239	0,255	0,248	0,217
s	0,038	0,066	0,078	0,033	0,054	0,023	0,022
$x_{\min}$	0,190	0,233	0,190	0,204	0,209	0,215	0,198
$\tilde{x}$	0,211	0,275	0,268	0,231	0,240	0,250	0,207
$x_{\max}$	0,298	0,378	0,409	0,282	0,353	0,265	0,245

Tab. 9: Wassergehalt der Magenrückfläche in mg % des Frischgewichts

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	79,67	81,45	77,10	76,31	81,96	71,68	75,40
s	2,56	4,02	3,76	3,24	1,23	3,93	2,42
$x_{\min}$	76,32	76,92	73,56	72,69	79,97	66,95	72,89
$\tilde{x}$	80,28	80,82	76,43	76,46	81,72	71,64	75,07
$x_{\max}$	83,16	86,57	83,22	79,71	83,64	77,86	79,32

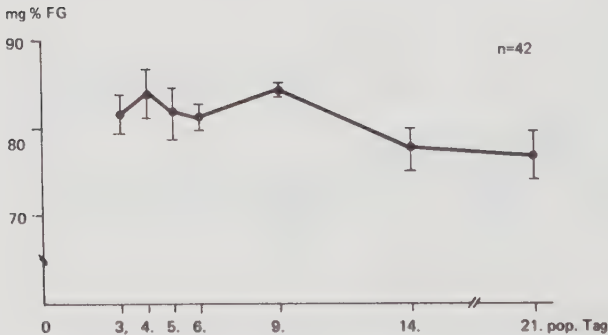
Der Wassergehalt der Magenrückfläche zeigt zwei Maxima am 4. und 9. pop. Tag und Minima am 14. und 21. pop. Tag.



Tab. 10: Wassergehalt der Gastrotomienarbe in mg % des Frischgewichts

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	81,64	84,06	81,57	81,20	84,42	77,36	76,86
s	2,22	2,75	2,99	1,66	0,76	2,39	2,77
$x_{\min}$	78,36	82,13	78,40	78,93	83,57	74,34	71,61
$\tilde{x}$	81,69	82,52	80,90	81,17	84,40	77,36	77,29
$x_{\max}$	84,15	88,85	86,50	83,51	85,62	80,31	79,90

Die Gastrotomienarbe zeigt eine Erhöhung des Wassergehaltes mit Maxima am 4. und 9. pop. Tag und eine Abnahme zu den Minima am 14. und 21. pop. Tag.

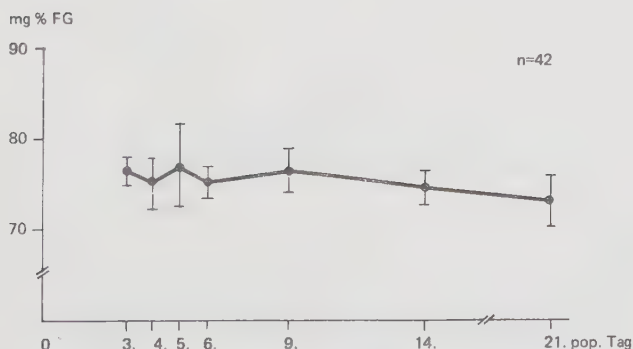


Wasseranteil am Frischgewicht der Gastrotomienarbe
Serie B – Laparotomie und Gastrotomie

Tab. 11: Wassergehalt der Laparotomienarbe in mg % des Frischgewichts

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	76,37	75,14	77,13	75,17	76,61	74,52	73,28
s	1,54	2,80	4,57	1,70	2,30	1,92	2,79
$x_{\min}$	73,65	70,70	73,07	73,25	73,35	71,74	68,75
$\tilde{x}$	76,54	75,71	75,98	75,11	77,03	74,40	73,02
$x_{\max}$	77,87	78,37	86,06	77,38	79,34	77,60	76,24

Die Laparotomienarbe zeigt im postoperativen Verlauf keine nennenswerten Veränderungen des Wassergehaltes außer einer leichten Abnahme zum 14. und 21. pop. Tag.



Wasseranteil am Frischgewicht der Laparotomienarbe
Serie B — Laparotomie und Gastrotomie

Tab. 12: Hydroxyprolingehalt der Magenrückfläche in $\mu\text{g}/\text{mg}$
Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	10,96	11,21	11,32	11,63	11,41	13,59	13,51
s	2,28	2,56	2,33	2,08	1,66	2,25	1,83
$x_{\min}$	7,96	7,93	8,70	8,90	8,74	10,61	11,18
$\tilde{x}$	10,86	11,30	10,99	12,27	11,46	14,27	13,81
$x_{\max}$	14,69	14,27	14,78	13,55	13,61	15,88	16,43

Der Hydroxyprolingehalt der Magenrückfläche zeigt einen leichten Anstieg bis hin zum 14. und 21. postoperativen Tag.

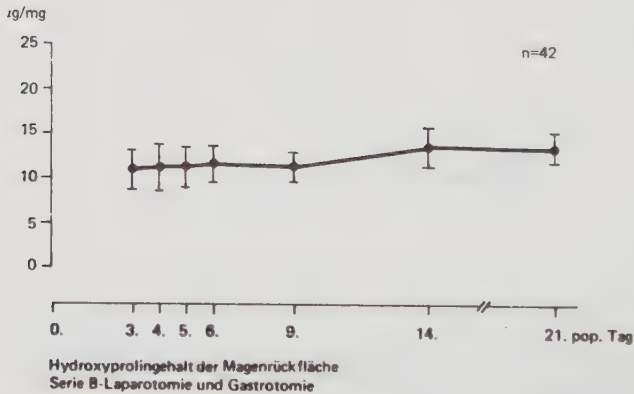


Abb. 19

Tab. 13: Hydroxyprolingehalt der Gastrotomienarbe in $\mu\text{g}/\text{mg}$
Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	9,54	11,85	13,14	14,68	17,68	19,51	24,53
s	1,51	2,32	1,20	1,57	3,52	4,17	2,49
$x_{\min}$	7,79	9,56	11,34	12,68	13,66	14,20	20,94
$\widetilde{x}$	9,05	11,27	13,16	15,10	17,38	19,50	24,08
$x_{\max}$	11,91	14,56	14,85	16,39	22,04	24,77	27,89

Die Gastrotomienarbe zeigt einen deutlichen kontinuierlichen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes bis hin zum Maximum am 21. pop. Tag.

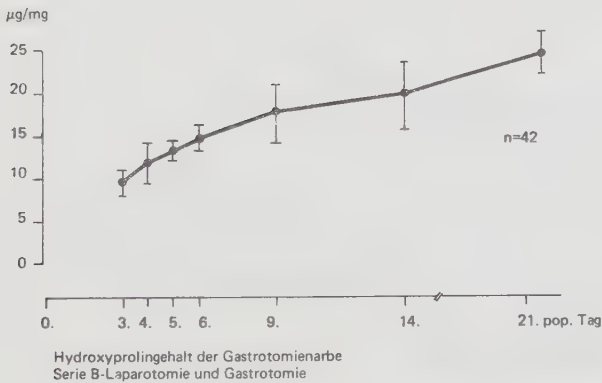


Abb. 20

Tab. 14: Hydroxyprolingehalt der Laparotomienarbe in $\mu\text{g}/\text{mg}$
Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	16,08	16,22	17,21	14,24	17,41	22,59	28,22
s	2,27	1,25	2,13	2,72	3,09	3,31	3,25
$x_{\min}$	13,28	14,70	14,58	11,55	13,73	19,60	23,55
$\tilde{x}$	16,33	16,16	17,07	13,60	18,08	21,38	28,33
$x_{\max}$	18,42	17,75	20,47	18,12	20,57	27,03	33,71

Die Laparotomienarbe zeigt einen deutlichen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes nach dem 9. pop. Tag über den 14. pop. Tag zum Maximum am 21. pop. Tag.

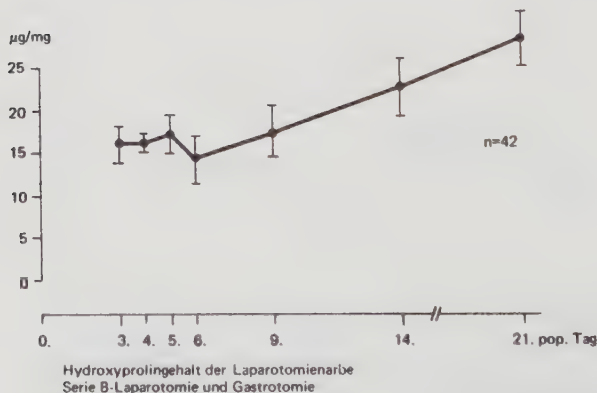


Abb. 21

3.3.3 Serie C - Einmalige intraperitoneale Applikation
von 3,5 mg E. coli O55:B5 Endotoxinen pro kg
Körpergewicht, aufgelöst in physiologischer Koch-
salzlösung auf insgesamt 1 ml Suspension, nach
Laparotomie und Gastrotomie

In dieser Serie wurden insgesamt 84 Tiere operiert, 32 starben innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ, drei Tiere später am 3., 4. und 6. postoperativen Tag. Das bedeutet: 41,6 % der Tiere haben die Auswirkungen des Endotoxinschocks und des Operationstraumas nicht überlebt, davon waren über 90 % in der frühen postoperativen Phase betroffen. Die überlebenden Tiere wurden den sieben Gruppen zu je sechs zugeteilt.

Der Allgemeinzustand der Tiere war besonders in den ersten drei postoperativen Tagen stark reduziert. Die Tiere waren lethargisch, reagierten aber teilweise auf Störungen aggressiv. Typisch war eine Schonhaltung der Tiere mit stark gekrümmter Wirbelsäule, auffällig die Bewegungsarmut und eine erhöhte Atemfrequenz. Augen und Schnauze der Tiere waren mit getrocknetem Sekret verklebt, das Fell war struppig, die Nackenhaare aufgestellt. Bei sämtlichen Tieren wurden Hämorrhagien der Konjunktiven festgestellt. Der Urin war schleimig und erschien in einigen Fällen purulent. Von Diarrhöen waren alle Tiere betroffen, bei einigen handelte es sich offensichtlich um Teerstühle. Die Akren und der Augenhintergrund wiesen eine verminderte Blutfülle auf.

Im Bauchraum wurden zum Teil weitgehende Veränderungen beobachtet; in zwei Fällen am 4. pop. Tag war das gesamte Intestinum zu einem einzigen Klumpen verbacken, in zwei weiteren Fällen am 3. und 9. pop. Tag wurde zudem ein Aszites festgestellt. Bei beinahe allen Tieren bestanden Verwachsungen zwischen Omentum majus, Leber, Dünndarm, Magen und Milz in unterschiedlichem Ausmaß. An der Magenwand waren bei zwei Tieren am 3. pop. Tag Hämatome zu sehen, bei drei Tieren am 4., 5. und 9. pop. Tag Serome, bei vier Tieren am 5. und 6. pop. Tag Wundabszesse. Die Magenwand wies am 3. und 4. pop. Tag regelmäßig Hämorrhagien auf. Bei zwei Tieren am 5. pop. Tag wurde ein Milz- beziehungsweise Leberabszeß, bei einem anderen am 9. pop. Tag ein Lungenabszeß gefunden. Die Laparotomienarbe war in einigen Fällen mit der Hautnarbe verwachsen, in zwei Fällen am 14. und 21. pop. Tag war dort ein Serom zu finden, in einem Fall am 5. pop. Tag multiple Bauchdeckenabszesse, in einem anderen am 21. pop. Tag ein ausgedehnter Bauchdeckenabszeß und eine Fistel zwischen Dünndarm und Hautoberfläche, die ausgedehnte Nekrosen aufwies. Dehiscenzen und Nekrosen der Hautnarbe waren in einzelnen Fällen zu beobachten.

Bei den überlebenden Tieren der Serie C wurden das Körpergewicht und das Milzgewicht sowie der Hydroxyprolin- und Wassergehalt der Magenrückfläche, der Gastrotomie- und Laparotomienarbe mit folgenden Mittelwerten, Standardabweichungen, Medianen, min- und max-Werten bestimmt:

Tab. 15: Körpergewicht am n'ten pop. Tag in g % des KG am Operationstag

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	86,76	89,17	90,18	94,85	96,50	108,39	123,53
s	3,96	4,07	2,08	4,45	7,83	6,58	16,01
$x_{\min}$	80,92	84,14	86,72	90,52	82,53	97,25	100,19
$\tilde{x}$	87,42	90,38	90,62	93,49	98,26	108,86	125,25
$x_{\max}$	92,28	94,20	92,42	100,74	103,50	114,87	140,38

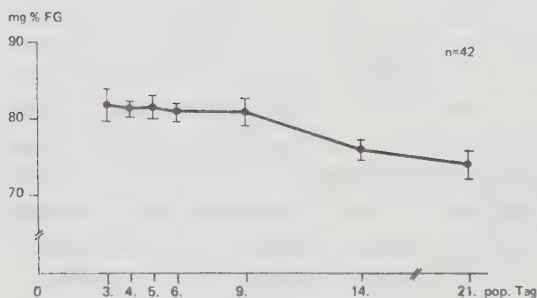
Tab. 16: Milzgewicht in g % des KG am n'ten postoperativen Tag

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	0,297	0,328	0,309	0,353	0,297	0,282	0,202
s	0,048	0,034	0,021	0,034	0,076	0,059	0,023
$x_{\min}$	0,231	0,301	0,273	0,299	0,200	0,220	0,171
$\tilde{x}$	0,320	0,321	0,310	0,361	0,276	0,262	0,207
$x_{\max}$	0,347	0,391	0,332	0,384	0,423	0,381	0,230

Tab. 17: Wassergehalt der Magenrückfläche in mg % des Frischgewichts

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	81,90	81,41	81,51	81,08	81,04	76,05	74,71
s	2,19	0,92	1,66	1,20	1,71	1,46	1,79
$x_{\min}$	78,23	80,25	79,55	79,70	79,41	73,99	71,76
$\tilde{x}$	82,15	81,10	81,40	80,86	81,07	76,46	74,85
$x_{\max}$	84,88	82,85	84,24	83,14	83,02	77,97	76,87

Der Wassergehalt der Magenrückfläche zeigt nach anfänglich gleichbleibendem Verlauf eine Abnahme über den 14. zum Minimum am 21. pop. Tag.



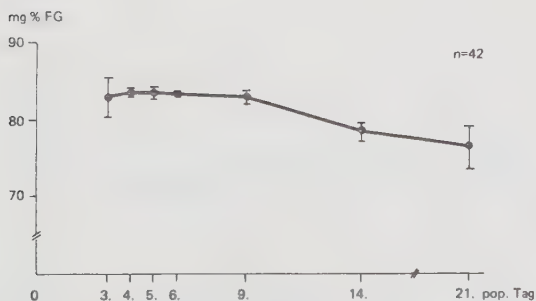
Wasseranteil am Frischgewicht der Magenrückfläche
Serie C – Laparotomie und Gastrotomie mit zusätzlicher i.p. Applikation von E. Coli Endotoxinen

Abb. 22

Tab. 18: Wassergehalt der Gastrotomienarbe in mg % des Frischgewichts

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	82,95	83,51	83,58	83,50	83,02	78,69	76,66
s	2,51	0,56	0,86	0,40	0,85	1,20	2,82
$x_{\min}$	78,25	82,90	82,63	83,02	82,15	77,16	72,00
$\tilde{x}$	83,55	83,35	83,41	83,47	82,92	79,01	77,12
$x_{\max}$	85,16	84,36	84,66	84,07	84,06	80,19	80,52

Die Gastrotomienarbe zeigt nach anfänglich gleichbleibendem Wassergehalt eine Abnahme über den 14. zum 21. pop. Tag.

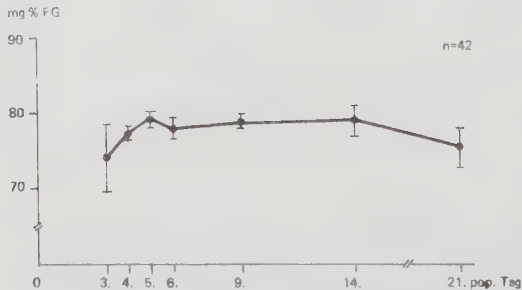


Wasseranteil am Frischgewicht der Gastrotomienarbe
Serie C - Laparotomie und Gastrotomie mit zusätzlicher i.p. Applikation von E. Coli Endotoxinen

Tab. 19: Wassergehalt der Laparotomienarbe in mg % des Frischgewichts

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	73,95	77,42	79,11	78,06	78,74	78,90	75,43
s	4,54	1,06	1,27	1,45	1,02	1,95	2,68
$x_{\min}$	67,66	76,26	76,69	75,65	77,80	76,52	71,51
$\tilde{x}$	74,92	77,41	79,48	78,68	78,53	78,62	76,18
$x_{\max}$	80,60	79,06	80,08	79,48	80,50	81,75	78,38

Die Laparotomienarbe zeigt im Wassergehalt einen leichten Anstieg über den 4. zum 5. pop. Tag, dann einen gleichbleibenden Verlauf bis zum 14. pop. Tag und eine Abnahme zum 21. pop. Tag.

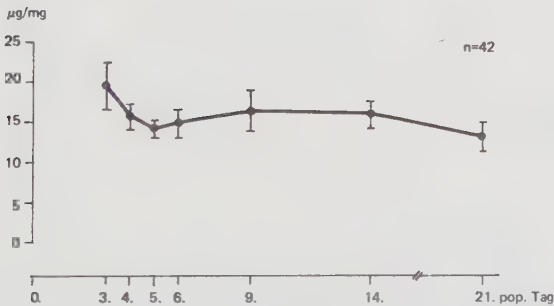


Wasseranteil am Frischgewicht der Laparotomienarbe
Serie C – Laparotomie und Gastrotomie mit zusätzlicher i.p. Applikation von E. Coli Endotoxinen

Tab. 20: Hydroxyprolingehalt der Magenrückfläche in $\mu\text{g}/\text{mg}$
Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	19,50	15,71	14,25	14,86	16,35	15,88	13,33
s	2,78	1,47	0,89	1,74	2,64	1,76	1,66
$x_{\min}$	14,69	13,53	13,39	12,68	12,53	13,29	10,84
$\tilde{x}$	20,28	15,70	13,94	15,61	18,01	15,89	13,51
$x_{\max}$	22,16	17,52	15,82	16,31	19,33	17,88	15,74

Der Hydroxyprolingehalt der Magenrückfläche zeigt nach einem ersten hohen Wert am 3. postoperativen Tag eine Senkung zum ersten Minimum am 5. pop. Tag, dann einen leichten Anstieg über den 9. und 14. pop. Tag und einen weiteren Abfall zum 21. pop. Tag.

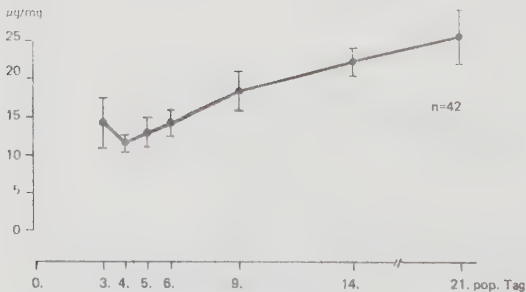


Hydroxyprolingehalt der Magenrückfläche
Serie C-Laparotomie und Gastrotomie bei zusätzlicher i.p. Applikation von E.Coli Endotoxinen

Tab. 21: Hydroxyprolingehalt der Gastrotomienarbe in $\mu\text{g}/\text{mg}$
Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	14,24	11,46	12,78	14,16	18,45	22,30	25,57
s	3,37	1,11	1,93	1,76	2,72	1,89	3,59
$x_{\min}$	10,46	10,14	10,02	12,42	15,12	20,71	20,70
$\tilde{x}$	14,13	11,63	12,51	13,68	17,95	21,58	26,38
$x_{\max}$	18,17	12,84	15,19	17,15	21,73	25,73	30,14

Die Gastrotomienarbe zeigt im Hydroxyprolingehalt einen ersten hohen Wert am 3. pop. Tag, danach eine Senkung am 4. pop. Tag und darauffolgend einen kontinuierlichen Anstieg zum Maximum am 21. pop. Tag.



Hydroxyprolingehalt der Gastrotomienarbe
Serie C: Laparotomie und Gastrotomie bei zusätzlicher i.p. Applikation von E.Coli Endotoxinen

Tab. 22: Hydroxyprolingehalt der Laparotomienarbe in $\mu\text{g}/\text{mg}$
Trockengewicht

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	15,91	15,29	14,26	15,20	24,53	25,68	27,99
s	3,81	3,16	4,06	2,14	3,30	2,98	4,33
$x_{\min}$	11,78	10,88	10,72	12,28	20,41	22,30	23,63
$\tilde{x}$	15,06	15,04	12,63	15,20	23,97	25,48	27,09
$x_{\max}$	20,48	18,95	19,63	17,86	29,37	29,02	33,55

Die Laparotomienarbe zeigt einen sprunghaften Anstieg des Hydroxyprolingehaltes nach dem 6. pop. Tag zum 9. pop. Tag und eine weitere Steigerung zum Maximum am 21. pop. Tag.

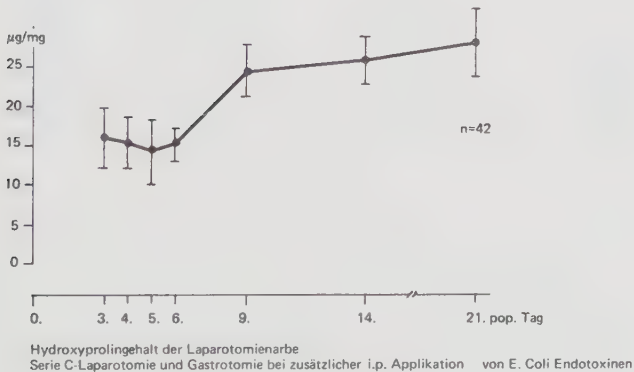


Abb. 27

3.3.4 Kontrollgruppe von gesunden Tieren ohne Operation (Normalwerte)

Als Kontrolle diente eine Gruppe von sechs Tieren, die während der Narkose starben (reflektorischer Atemstillstand in der Äther-Narkose; Überdosis des Barbiturats?). Die Werte sind in einzelnen Diagrammen als Ausgangspunkt der Kurven am "0. pop. Tag" aufgeführt.

Folgende Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, min- und max-Werte des Milzgewichts, des Wasser- und Hydroxyprolingehaltes der Magenwand und der Bauchwand wurden bestimmt:

Tab. 23: Wassergehalt in mg % des Frischgewichts

	der Magenwand	der Bauchwand
n	6	6
$\bar{x}$	76,84	73,49
s	3,30	2,15
$x_{\min}$	75,40	70,73
$\tilde{x}$	76,64	73,63
$x_{\max}$	78,81	76,76

Tab. 24: Hydroxyprolingehalt in $\mu\text{g}/\text{mg}$ Trockengewicht

	der Magenwand	der Bauchwand
n	6	6
$\bar{x}$	8,23	9,65
s	1,29	1,60
$x_{\min}$	6,37	8,08
$\tilde{x}$	8,18	10,02
$x_{\max}$	10,34	11,86

Tab. 25: Milzgewicht in g % des KG

n	6
$\bar{x}$	0,199
s	0,032
$x_{\min}$	0,152
$\tilde{x}$	0,201
$x_{\max}$	0,243

3.4 Vergleichende Beurteilung der Ergebnisse

3.4.1 Entwicklung des Körpergewichts im postoperativen Verlauf

Das Körpergewicht am entsprechenden postoperativen Tag wird auf das Körpergewicht am Operationstag bezogen und in Prozent ausgedrückt. Die graphische Darstellung zeigt die Differenz vom postoperativen Körpergewicht und Körpergewicht am Operationstag als prozentualen Gewinn oder Verlust.

Während in den beiden Serien A und B postoperativ nur ein unerheblicher Verlust und nach dem 5. pop. Tag ein allmählicher Zuwachs an Körpergewicht zu beobachten ist, ist der starke Verlust an Körpergewicht der Tiere der Serie C innerhalb der ersten Woche besonders deutlich. Der Rückstand der Endotoxintiere gegenüber den ebenfalls operierten anderen Tieren kann erst nach dem 9. pop. Tag aufgeholt werden. Am 14. und 21. pop. Tag läßt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Serien mehr feststellen, während der Unterschied zwischen der Serie C und den Serien A und B vom 3. bis zum 9. pop. Tag hochsignifikant erscheint ($p < 0,005$). Zwischen den Serien A und B läßt sich während des gesamten postoperativen Verlaufes kein signifikanter Unterschied feststellen.

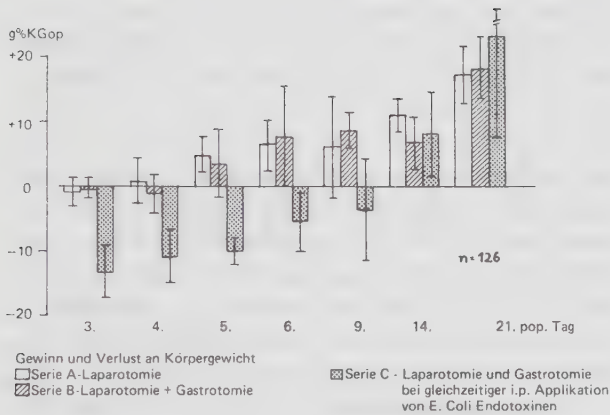


Abb. 28

3.4.2 Veränderungen des Milzgewichts

Das Milzgewicht wird auf das Körpergewicht des entsprechenden postoperativen Tages bezogen und in Prozent ausgedrückt. Für vergleichbare gesunde Normaltiere ohne Operation ergibt sich ein Anteil des Milzgewichts von $0,199 \pm 0,032$ % am postoperativen Körpergewicht (erste Säule im Diagramm Abb. 29).

Bei den ausschließlich laparotomierten Tieren der Serie A zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Milzgewichts gegenüber den Normalwerten zum 4. und 5. pop. Tag ($p \leq 0,05$ und $p \leq 0,025$), während die

gastrotomierten Tiere der Serie B ein erhöhtes Milzgewicht im gesamten postoperativen Verlauf einschließlich des 14. pop. Tages mit einem Maximum am 4. pop. Tag aufweisen (4.: $p \leq 0,005$, 5., 6.: $p \leq 0,05$, 9., 14.: $p \leq 0,025$).

Das gleiche Bild wie die gastrotomierten Tiere zeigen die zusätzlich mit E. coli Endotoxinen versehenen Tiere der Serie C, die Erhöhung des Milzgewichts ist allerdings noch deutlicher (3. bis 14.: $p < 0,005$). Die Maxima liegen dabei am 4., 5. und 6. pop. Tag. Damit liegen die Milzgewichte der Endotoxin-Serie insgesamt über denen der beiden anderen Serien ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Serie C und der Serie B läßt sich allerdings nur am 3. und 6. pop. Tag feststellen ($p \leq 0,005$), zwischen der Serie C und A jedoch vom 3. bis zum 6. pop. Tag ($p < 0,005$). Die Milzgewichte der Serien A und B zeigen an den einzelnen Tagen keine deutlichen Unterschiede, während sich im gesamten postoperativen Verlauf eine Tendenz zu höheren Gewichten bei der Serie B abzeichnet ($p < 0,05$).

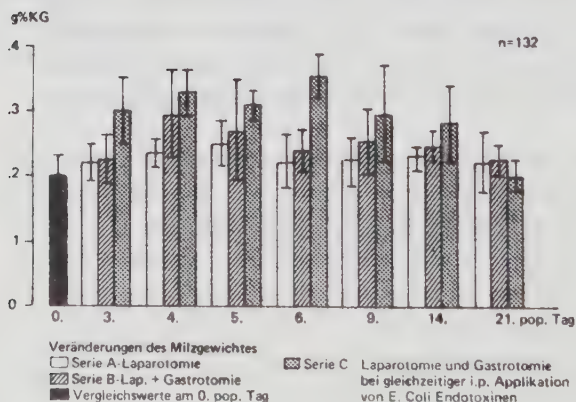


Abb. 29

3.4.3 Der Wassergehalt der Gewebeproben

Die Differenz von Frischgewicht und Trockengewicht bezogen auf das Frischgewicht der entnommenen Gewebeprobe, ausgedrückt in mg %, bezeichnet den Wassergehalt des Gewebes. Der Wassergehalt des Gewebes im Wundbereich ist ein Maß für das Wundödem, das auf eine Permeabilitätserhöhung der benachbarten Blutgefäße zurückzuführen ist und die sog. exsudative (Latenz-) Phase als erste Phase des Wundheilungsprozesses charakterisiert (7, 19). Schon in der ersten Stunde nach Verletzung beginnt sich die Exsudation, gesteuert durch permeabilitätssteigernde Wirkstoffe (Histamin, Serotonin, Bradykinin), in den benachbarten Gefäßen der terminalen Strombahn bemerkbar zu machen (19, 72). Es treten gelöste Bestandteile wie auch Zellen aus der Blutbahn ins geschädigte Gewebe über.

Im postoperativen Verlauf stellen sich die Veränderungen des Gewebewassergehaltes wie folgt dar:

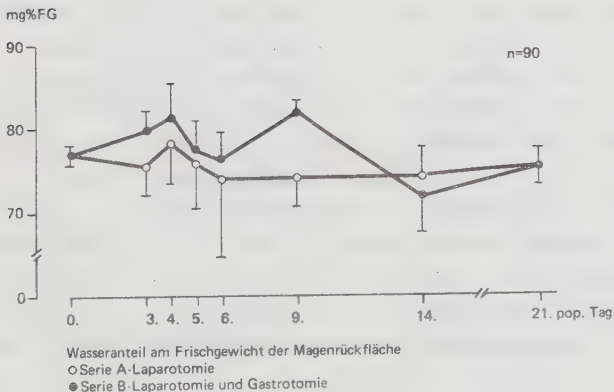


Abb. 30

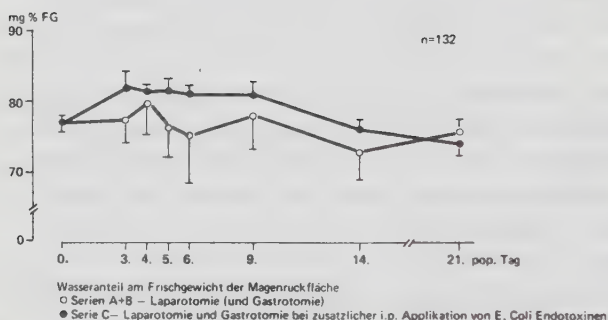


Abb. 31

In der unverwundeten Magen hinterwand lässt sich bei den Serien A (ausschließlich Laparotomie) und B (Laparotomie und Gastrotomie) postoperativ keine signifikante Erhöhung des Gewebewassergehaltes gegenüber den Normalwerten (0. pop. Tag) feststellen (Abb. 30). In der Serie C (Laparotomie und Gastrotomie bei zusätzlicher i.p. Applikation von E. coli Endotoxinen) dagegen wird diese Erhöhung vom 3. bis einschließlich 9. pop. Tag deutlich ($p < 0,005$) (Abb. 31). Die Werte der beiden Serien A und B unterscheiden sich nachweislich an keinem (Ausnahme: 9. pop. Tag: $p \leq 0,05$) der postoperativen Tage voneinander. Sie wurden daher in der Abb. 31 in einer Kurve zusammengefasst und mit der Serie C verglichen.

Signifikante Unterschiede ergaben sich hierbei für den 3., 5. und 6. pop. Tag ($p < 0,005$), wobei der Wassergehalt des Gewebes der Magenhinterwand in der Serie C höher liegt als in den Vergleichsserien.

Im Bereich der Gastrotomiewunde findet sich eine Erhöhung des Wassergehaltes des Magengewebes gegenüber den Normalwerten bei der Serie B ab dem 3. pop. Tag bis einschließlich 9. pop. Tag ($p < 0,005$), bei der Serie C vom 3. bis einschließlich 14. pop. Tag (3. bis 9.: $p < 0,005$; 14.: $p < 0,025$) (Abb. 32). Für beide Verläufe lassen sich allerdings an keinem postoperativen Tag signifikante Unterschiede zeigen.

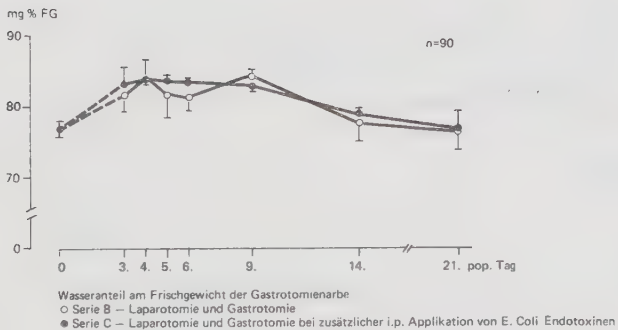


Abb. 32

Die Laparotomienarbe zeigt eine deutliche Erhöhung des Wassergehaltes gegenüber dem Normalwert der Bauchwand in den Serien A und B vom 3. bis 9. pop. Tag (3., 5.: $p < 0,005$; 4., 6., 9.: $p < 0,001$), in der Serie C vom 4. bis zum 14. pop. Tag ($p < 0,05$) (Abb. 33, Abb. 34). Ein signifikanter Unterschied zwischen der zusammengefaßten Serie A+B und der Serie C läßt sich im gesamten postoperativen Verlauf nicht feststellen.

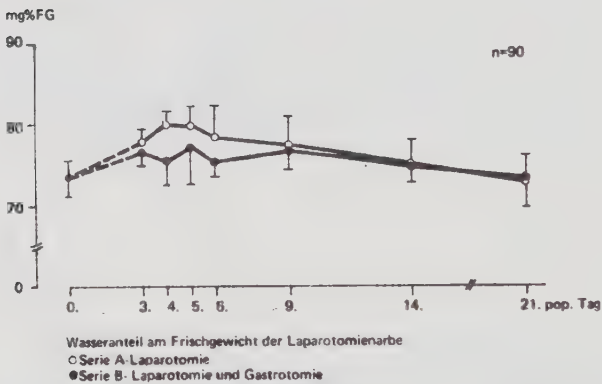


Abb. 33

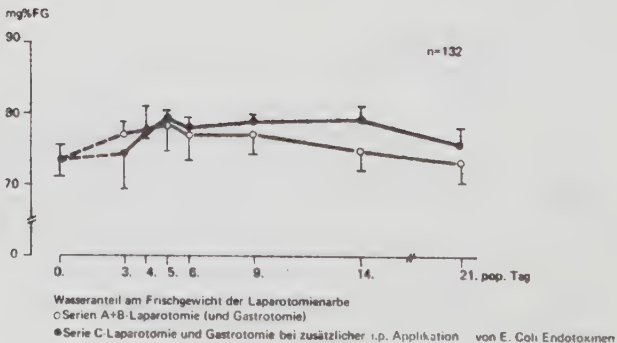


Abb. 34

Innerhalb der Serie B lässt sich eine deutliche Erhöhung des Wassergehaltes der Gastrotomienarbe gegenüber dem Gewebe der zugehörigen unverletzten Magenhinterwand nachweisen, und zwar zwischen dem 4. und 14. pop. Tag ($p \leq 0,025$) (Abb. 35). Der entsprechende Nachweis lässt sich für die Serie C zwischen dem 4. und 21. pop. Tag führen ($p \leq 0,025$) (Abb. 36).

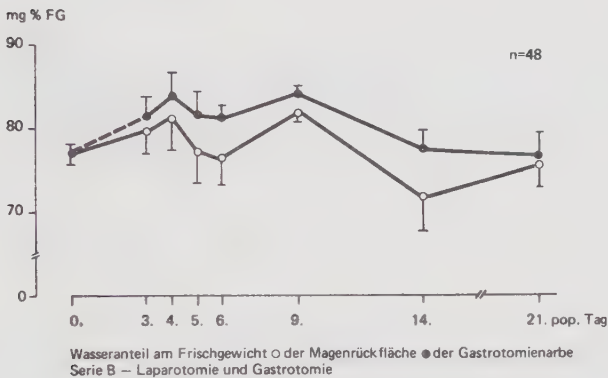


Abb. 35

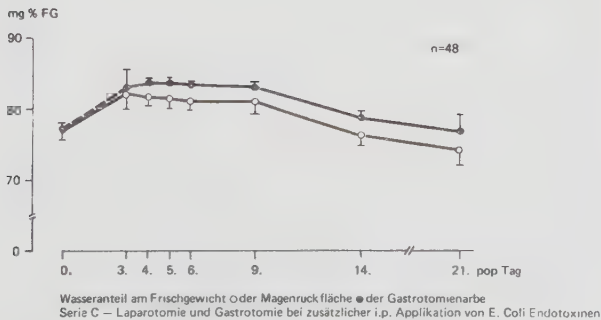


Abb. 36

Um eine Aussage über das Ausmaß der Erhöhung des Wassergehaltes des Wundgewebes gegenüber dem Vergleichsgewebe treffen zu können, wurden, dem Beispiel von ADAMSONS (3) folgend, Differenzen von den Werten der Gastrotomienarbe und den dazugehörigen der Magen hinterwand gebildet und als Gewebewasserüberschuß in mg/100 mg angegeben (Tab. 26; Abb. 37).

Tab 26: Wasserüberschuß der Gastrotomienarbe gegenüber der Magenrückfläche in mg H₂O/100 mg Frischgewicht der Gewebeprobe

Serie B

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	1,97	2,61	4,48	4,90	2,46	5,65	1,46
s	2,29	2,06	0,90	2,63	1,73	3,70	2,39
$x_{\min}$	-2,40	0,23	3,28	0,73	0,99	1,86	-1,28
$\tilde{x}$	2,66	2,68	4,39	4,96	2,07	4,64	2,09
$x_{\max}$	3,69	5,21	5,85	7,70	5,65	12,11	3,93

Serie C

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	1,05	2,10	2,07	2,42	1,82	2,64	1,95
s	2,23	1,24	1,76	0,83	0,94	0,85	1,13
$x_{\min}$	-2,35	0,57	-1,25	0,93	0,43	1,47	0,24
$\tilde{x}$	1,09	2,00	2,66	2,63	1,90	2,47	2,04
$x_{\max}$	3,99	3,73	3,42	3,32	2,97	3,97	3,65

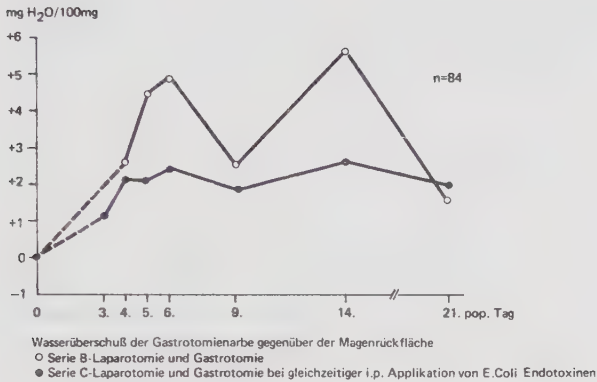


Abb. 37

Es zeigt sich ein deutlicher Überschuß an Gewebewasser im Wundbereich bei der Serie B, besonders am 5., 6. und 14. pop. Tag, der zum 21. pop. Tag wieder zurückgeht. In der Serie C scheint der Wasserüberschuß im Narbengewebe während des gesamten postoperativen Verlaufs nicht so deutlich zu sein. Eine Begründung hierfür liegt sicherlich in dem schon relativ hohen Wassergehalt der Magenhinterrwand bei den Tieren der Serie C (Abb. 31). Die Serie B jedenfalls zeigt in Übereinstimmung mit ADAMSONS (3) einen typischen postoperativen Verlauf mit einem erhöhten Wasserüberschuß während der ersten 15 Tage und entspricht dem physiologischen Anstieg des Gewebewassergehaltes nach einer Verwundung. Die Unterschiede zwischen Serie B und Serie C sind signifikant am 5. ($p < 0,005$), 6. ($p < 0,05$) und 14. pop. Tag ($p < 0,05$).

3.4.4 Der Hydroxyprolingehalt der Gewebeprobe

Der Hydroxyprolingehalt der Gewebeprobe wurde nach der Methode von WOESSNER (139) bestimmt und in μ g Hydroxyprolin pro mg Trockengewicht des Gewebes angegeben. Tierisches Hydroxyprolin findet sich beinahe ausschließlich im Kollagen (27, 32, 69, 70, 99). Mit seiner Bestimmung in einer Wunde wird die Summe des vorhandenen, zum Teil schon abgebauten und des neu synthetisierten Kollagens gemessen. Eine Differenzierung zwischen diesen beiden Fraktionen ist bei dem vorliegenden Verfahren nicht möglich.

Im postoperativen Verlauf stellen sich die Veränderungen des Hydroxyprolingehaltes der Gewebe wie folgt dar:

Der Hydroxyprolingehalt der unverwundeten Magenhinterwand zeigt bei den ausschließlich laparotomierten Tieren der Serie A und bei den laparotomierten und gastrotomierten Tieren der Serie B eine deutliche Erhöhung gegenüber dem Normalwert (0. pop. Tag) im gesamten postoperativen Verlauf ab dem 3. pop. Tag ($p < 0,005$) (Abb. 38); ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Serien besteht nicht. Sie wurden daher in der gemeinsamen Serie A+B zusammengefaßt und mit der Serie C (Laparotomie und Gastrotomie bei zusätzlicher i.p. Applikation von E. coli Endotoxinen) verglichen (Abb. 39). Es zeigt sich eine weitere deutliche Erhöhung des Hydroxyprolingehaltes der Magenhinterwand in der Serie C gegenüber den Vergleichsserien, signifikant vom 3. bis zum 9. pop. Tag (3., 9.: $p < 0,005$; 4.: $p < 0,01$;

5.: $p < 0,05$; 6.: $p < 0,025$), mit einem Maximum am 3. pop. Tag. Am 14. und 21. pop. Tag lässt sich kein Unterschied zwischen den drei Serien mehr feststellen.

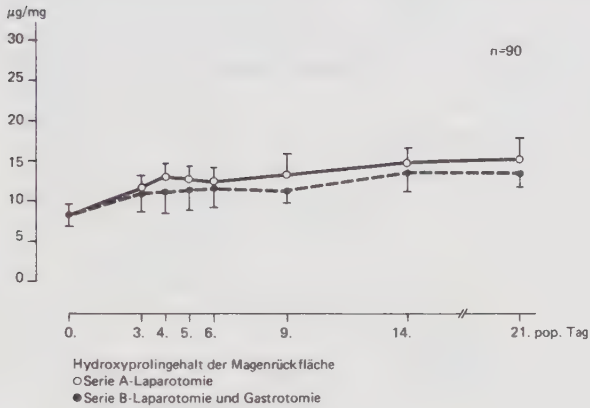


Abb. 38

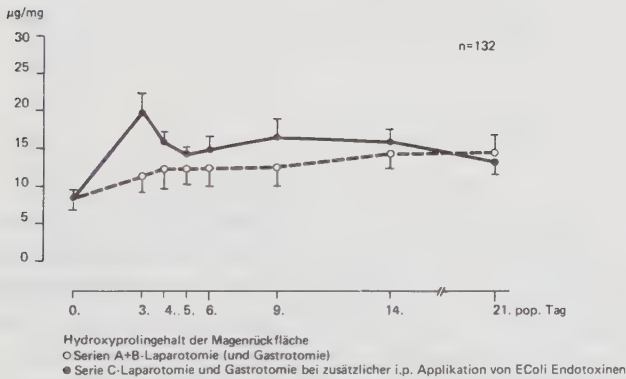


Abb. 39

Im Bereich der Gastrotomiewunde findet sich eine Erhöhung des Hydroxyprolingehaltes gegenüber normalem Magengewebe (0. pop. Tag) in der Serie B ab dem 5. pop. Tag ($p < 0,005$), in der Serie C schon am 3. pop. Tag ($p < 0,005$), jeweils mit einer Steigerung bis zum 21. pop. Tag (Abb. 40). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Serien besteht nur am 3. pop. Tag ($p < 0,01$).

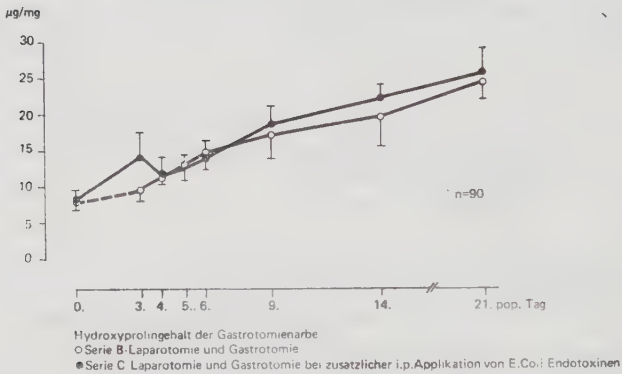


Abb. 40

Im Bereich der Laparotomiewunde zeigt sich schon ab dem 3. pop. Tag eine deutliche Erhöhung des Hydroxyprolingehaltes gegenüber normalem Bauchwandgewebe ($p < 0,005$), und zwar bei allen drei Serien (Abb. 41; Abb. 42). Signifikante Unterschiede zwischen den Serien A und B konnten nicht ermittelt werden. Die

Serie C zeigt am 5. pop. Tag eine deutliche Verminderung ($p < 0,05$), am 9. pop. Tag eine deutliche Erhöhung ($p \leq 0,005$) des Hydroxyprolingehaltes gegenüber der zusammengefaßten Vergleichsserie A+B (Abb. 42).

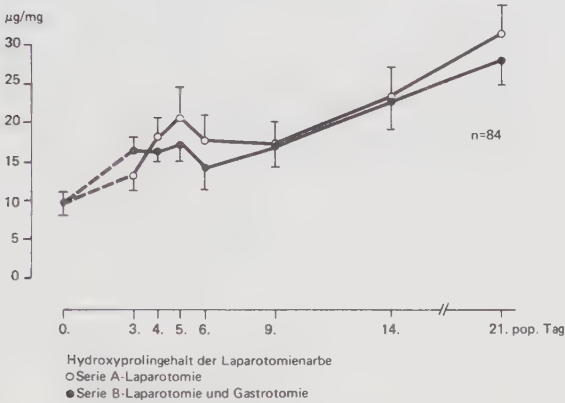


Abb. 41

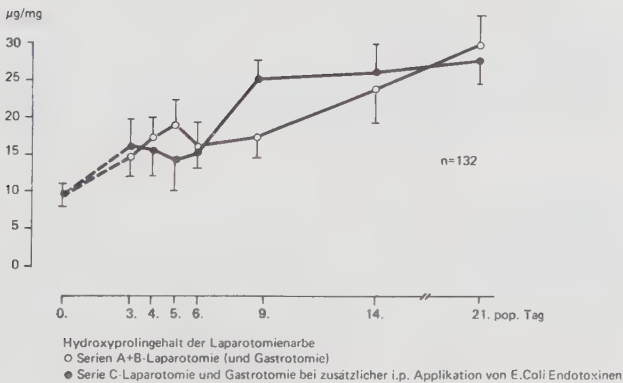


Abb. 42

Innerhalb der Serie B läßt sich eine Erhöhung des Hydroxyprolingehaltes der Gastrotomiewunde gegenüber der zugehörigen unverwundeten Magen- hinterwand schon am 5. und 6. pop. Tag ($p \leq 0,05$), ab dem 9. pop. Tag noch deutlicher ($p \leq 0,025$) nachweisen (Abb. 43). In der Serie C gelingt dieser Nachweis erst am 14. und 21. pop. Tag ($p \leq 0,025$), am 3. und 4. pop. Tag ist der Hydroxyprolingehalt der Gastrotomiewunde gegenüber der Magen hinterwand sogar deutlich ver- mindert (3.: $p \leq 0,05$; 4.: $p \leq 0,025$) (Abb. 44).

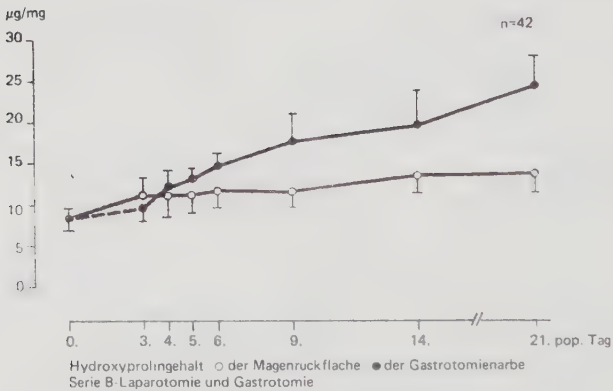


Abb. 43

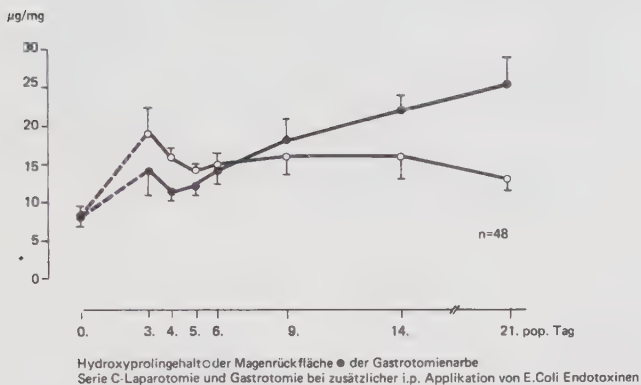
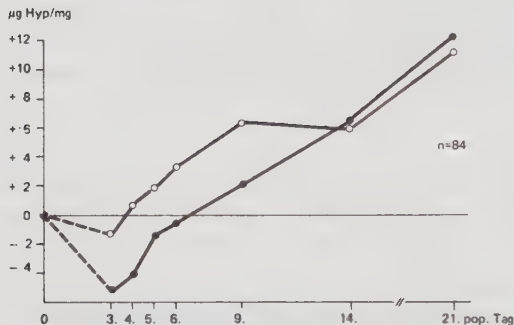


Abb. 44

Analog der Ermittlung des Wasserüberschusses (s. Kap. 3.4.3, S. 74) wurde auch hier nach ADAMSONS (1) die Differenz des Hydroxyprolingehaltes der beiden Gewebe gebildet. Angegeben ist der Hydroxyprolinüberschuß (bzw.-mangel) der Gastrotomiewunde gegenüber der zugehörigen Magenhinterwand in μg Hydroxyprolin pro mg Trockengewicht der Gewebeprobe (Tab. 27; Abb. 45).

Es zeigt sich wiederum eine relative Verminderung des Hydroxyprolingehaltes der Gastrotomiewunde gegenüber der Magenhinterwand in der Serie C bis einschließlich des 6. pop. Tages, in der Serie B aus-

schließlich am 3. pop. Tag. Die Gastrotomienarbe zeigt einen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes über den der Magen hinterwand hinaus bei der Serie B nach dem 4. pop. Tag, bei der Serie C erst zwischen dem 6. und 9. pop. Tag. Die beiden Serien unterscheiden sich signifikant vom 3. bis zum 6. pop. Tag (3.: $p < 0,001$; 4.: $p < 0,005$; 5., 6.: $p < 0,025$), am 14. und 21. pop. Tag ist kein Unterschied mehr nachweisbar.



Hydroxyprolinüberschuß der Gastrotomienarbe gegenüber der Magenrückfläche
○ Serie B-Laparotomie und Gastrotomie.

● Serie C-Laparotomie und Gastrotomie bei gleichzeitiger i.p. Applikation von E.Coli Endotoxinen

Abb. 45

Tab. 27: Hydroxyprolinüberschuß der Gastrotomienarbe gegenüber der Magenrückfläche in $\mu\text{g Hyp/mg}$ Trockengewicht der Probe

Serie B

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	-1,43	0,64	1,82	3,26	6,27	5,92	11,02
s	1,19	1,05	1,83	1,78	4,71	4,16	2,90
$x_{\min}$	-2,78	-1,22	-1,55	-0,63	0,05	0,91	7,03
$\tilde{x}$	-1,25	1,01	2,75	3,23	6,44	4,73	10,27
$x_{\max}$	-0,17	1,63	3,10	6,11	13,30	12,18	14,79

Serie C

pop. Tag:	3.	4.	5.	6.	9.	14.	21.
n	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	-5,26	-4,25	-1,46	-0,71	2,10	6,42	12,24
s	4,23	1,72	2,51	2,95	4,34	2,08	2,83
$x_{\min}$	-11,70	-6,00	-4,04	-3,89	-4,21	4,42	9,57
$\tilde{x}$	-4,95	-4,85	-1,86	-1,60	3,30	5,88	11,57
$x_{\max}$	0,65	-1,17	1,80	4,47	6,13	9,82	17,00

4 DISKUSSION

Ohne Zweifel besteht ein enger Zusammenhang zwischen einem akuten entzündlichen Prozeß und den darauffolgenden reparativen Vorgängen (17, 30, 43). Bakterielle Endotoxine sind bekannt als potente Stimulatoren einer entzündlichen Antwort (43, 91, 92), und es konnte gezeigt werden, daß E. coli Endotoxine die Bildung von Granulationsgewebe fördern (92), die Ablagerung von Kollagen im Wundbereich steigern (6, 96) und die Reißfestigkeit von Wunden beeinflussen (6, 96). Weiterhin wird in zahlreichen Untersuchungen die Bedeutung der Endotoxine beim komplexen septisch-toxischen Schockgeschehen hervorgehoben, wobei die Störungen der Mikrozirkulation im Vordergrund stehen (14, 19, 22, 43, 100, 120, 132, 133, 136). Aus einer gestörten Sauerstoffversorgung der Gewebe, besonders des jungen Wundgewebes, resultiert wiederum eine spürbare Verlangsamung des Heilungsprozesses (121).

Auch für die Ratte, ein verhältnismäßig widerstandsfähiges Versuchstier, bedeutet die intraperitoneale Applikation von 3,5 mg E. coli Endotoxin pro kg Körpergewicht nach Laparotomie und Gastrotomie eine ~~entscheidende~~ systemische Schädigung, wie allein schon aus dem Anteil von 41,4 % der gestorbenen an der Gesamtzahl der Endotoxin-Tiere hervorgeht.

Typische Beobachtungen im klinischen Verlauf der postoperativen Phase sind Diarrhöen, zum Teil Teerstühle, schleimiger, purulent erscheinender Urinfluß, Hämorrhagien der Konjunktiven, krustiges Exsudat an Augen und Schnauze, verminderte Blutfülle der Akren und des Augenhintergrundes, Tachypnoe sowie zunehmende

Lethargie, teilweise aggressives Verhalten, Schonhaltung mit maximal gekrümmter Wirbelsäule, Bewegungssarmut, gesträubtes Fell und Vernachlässigung der Putzgewohnheiten. Ähnliche Beschreibungen finden sich bei WICHTERMANN (136) in einem Vergleich tierexperimenteller Modelle für Sepsis und Septischen Schock sowie bei WAISBREN (135) in einem Artikel über 'Gram-negative shock and endotoxin shock'.

Ein weiterer Indikator für die starke Beeinträchtigung der Versuchstiere ist die Entwicklung des Körpergewichtes im postoperativen Verlauf (Abb. 28, S. 67). Hierbei ist eine starke Gewichtsreduktion bei den Überlebenden Tieren der Endotoxinserie in der frühen postoperativen Phase festzustellen, während vergleichbare, ebenfalls mit einem operativen Eingriff belastete Tiere kaum an Gewicht verlieren und nach dem 5. pop. Tag sogar deutlich zunehmen. Den Rückstand in der Gewichtsentwicklung holen die Endotoxin-Tiere im weiteren Verlauf allmählich wieder auf. Eine spürbare Verbesserung ihres Zustandes scheint nach dem 9. pop. Tag einzutreten: Nach diesem Termin nehmen die Tiere rasch an Gewicht zu und sind ab dem 14. pop. Tag von den anderen nicht mehr zu unterscheiden.

Pathologisch-anatomisch zeigen sich bei den Endotoxin-Tieren gehäuft folgende Veränderungen: Hämorrhagien der Magenwand, Hämatome und Serome im Wundbereich der Gastrotomie und Laparotomie, Abszesse in Magen, Milz, Lunge und Leber, Aszitesbildung sowie multiple Bauchdeckenabszesse und zum Teil ausgedehnte intraperitoneale Verwachsungen. Sie können als Hinweis auf eine Störung der Wundheilung und einen ausgedehnten peritonitischen Prozeß gesehen werden.

Eine beinahe obligate pathologisch-anatomische Veränderung im Rahmen eines septisch-toxischen Geschehens stellt die weiche Schwellung der Milz dar (22). Die vorliegende Untersuchung zeigt eindeutig erhöhte Milzgewichte bei den überlebenden Tieren der Endotoxinserie über einen Zeitraum von 14 Tagen postoperativ mit Schwerpunkt auf den ersten sechs Tagen (Abb. 29, S. 68).

BAUKNECHT (6) zufolge entspricht diesem Befund patho-histologisch ein Ödem mit frischem fibrinösen Exsudat, ähnlich dem Erscheinungsbild beim septischen Schock, am 3. pop. Tag sowie die Bildung von Sekundärfollikeln, eine kräftige Hämopoese und Zeichen einer abgelaufenen Peritonitis mit histiozytären und leukozytären Infiltraten der Milzkapsel am 9. pop. Tag.

GOODMAN (43) beschreibt eine deutliche Hyperämie und entzündliche Veränderungen verschiedener innerer Organe (Lunge, Leber, Milz) mit geschwollenen Endothelzellen, Ödembildung und Extravasation zellulärer Blutbestandteile innerhalb von 48 Stunden nach i.v. Applikation von 20 - 100 μ g E. coli Endotoxin pro kg Körpergewicht am Kaninchen. Speziell in der Milz sieht er eine diffuse Anschoppung, gesteigerte phagozytotische Aktivitäten, verstreut neutrophile Granulozyten in den Sinus und die Bildung reaktiver Keimzentren (Sekundärfollikel). Entsprechende entzündliche Veränderungen finden sich nach URBASCHEK (132, 133) generell in der kapillären Gefäßstrombahn nach einer i.v. Injektion einer LD 75 Endotoxin von E. coli O111, demonstriert am mesenterialen Gefäßbett von Hamster, Kaninchen und Meerschweinchen.

Die Bedeutung der Intimaveränderungen im Zusammenhang mit einem generalisierten Endothelschaden beim Endotoxinschock betont NEUHOF (100) (Abb. 46). Die Folgen dieses generalisierten Gefäßschadens sind Permeabilitätsstörungen mit Ödemen, Thrombosen und Blutungen, die jedoch in den einzelnen Gefäßregionen unterschiedliches Ausmaß annehmen.

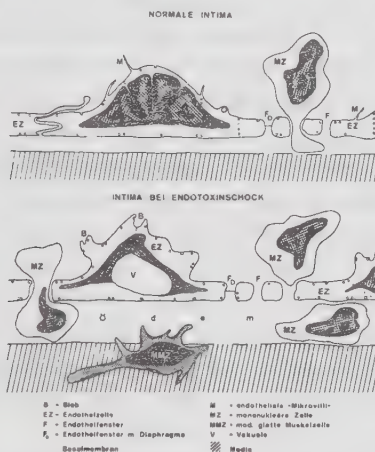


Abb. 15: Schema der Gefäßinnenschichtveränderungen beim Endotoxinschock der Ratte (Aorta).
Oben: normale Intima. Unten: Intima bei Endotoxinschock

Abb. 46; aus: NEUHOF (100)

In der Magenwand der Tiere der Endotoxinserie findet sich vom 3. bis zum 6. pop. Tag ein deutlich erhöhter Wassergehalt. Dies betrifft vor allem die unverwundete Magen hinterwand, während im Bereich der Gastrotomie keine Abweichungen vom Verlauf einer vergleich-

baren Narbenbildung festzustellen sind. In der Gastrotomie- wie auch in der Laparotomienarbe lässt sich allenfalls ein verzögerter Rückgang des physiologisch erhöhten Gewebewassergehaltes nach einer Verwundung beobachten. Bei den Endotoxin-Tieren geht der im Wundbereich erhöhte Wassergehalt in Magen- und Bauchwand erst nach dem 14. pop. Tag zurück, während er bei den anderen Tieren bereits nach dem 9. pop. Tag verschwindet. Die Darstellungsweise nach ADAMSONS (3) (Abb. 37, s. S. 75) zeigt den physiologischen Anstieg des Gewebewassers nach einer Verwundung als Wasserüberschuß der Gastrotomienarbe gegenüber der Magenhinterwand bei den laparotomierten und gastrotomierten Tieren innerhalb der ersten 14 Tage postoperativ. Bei zusätzlicher intraperitonealer Applikation von E. coli Endotoxinen lässt sich dieser Überschuß nicht so deutlich nachweisen, da die Gastrotomienarbe den ohnehin schon relativ hohen Wassergehalt der gesamten Magenwand kaum noch übertreffen kann.

Der gesteigerte Wassergehalt im Wundgebiet ist ursächlich mit zwei gleichzeitig ablaufenden, aber voneinander unabhängigen Vorgängen verbunden: einerseits mit dem lokalen Wundödem, bedingt durch die Verwundung und die darauffolgenden reparativen Prozesse, andererseits mit den systemischen Änderungen im Wasserhaushalt, verursacht durch allgemeine Stressreaktionen im Zusammenhang mit Anästhesie und Operationstrauma (3). Ein modifizierender Einfluß der E. coli Endotoxine ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung anzunehmen.

Infolge der beschriebenen starken entzündlichen Reaktion nach systemischer Applikation von *E. coli* Endotoxinen (43, 91, 92) kommt es nach FREIHOFER (37) und MOLLITT (96) auch zu einer gesteigerten Kollagenproduktion im Wundgewebe. Ein deutlich erhöhter Kollagengehalt, gemessen als Hydroxyprolingehalt des Gewebes, konnte bei den Tieren der Endotoxinserie gegenüber denen der Vergleichsserien in der vorliegenden Untersuchung weder im Bereich der Gastrotomie- noch im Bereich der Laparotomiewunde festgestellt werden. Bemerkenswert aber ist ein relativ hoher Kollagengehalt der Magenwand in der frühen postoperativen Phase, gemessen am 3. pop. Tag, mit darauffolgendem mäßigen Rückgang zum 5. pop. Tag und bleibender Erhöhung gegenüber den Normalwerten im gesamten 21-tägigen Verlauf. Diese Entwicklung spiegelt sich sowohl in den Hydroxyprolinwerten der Magenhinterwand als auch in denen der Gastrotomienarbe wider. In der Gastrotomienarbe kommt es nach einem kurzfristigen Rückgang der hohen Hydroxyprolinwerte ab dem 6. pop. Tag zu einer deutlichen Zunahme des Hydroxyprolingehaltes.

In der Darstellung der Differenz im Hydroxyprolingehalt der Gastrotomienarbe und der unverwundeten Magenhinterwand nach ADAMSONS (1) (Abb. 45, S. 82) zeigt sich in der Endotoxinserie am 3. pop. Tag zuerst ein relativer Mangel an Hydroxyprolin in der Gastrotomiewunde gegenüber der Magenhinterwand, dann ein allmählicher Rückgang der Differenz und schließlich am 9. pop. Tag ein meßbarer Überschuss an Hydroxyprolin.

Im vergleichbaren ungestörten Heilungsverlauf der Gastrotomiewunde wird dagegen schon am 5. pop. Tag ein deutlicher Überschuß an Hydroxyprolin sichtbar. Wenn die Zunahme des Hydroxyprolinüberschusses in diesen Fällen zwischen dem 9. und 14. pop. Tag eine sichtbare Verlangsamung erfährt, kann die Gastrotomienarbe in der Endotoxinserie in diesem Zeitraum ihren Rückstand aufholen, so daß beide Entwicklungen zwischen dem 14. und 21. pop. Tag einen parallelen Verlauf zeigen.

ADAMSONS (1) beschreibt für die normale Entwicklung einer paramedianen Laparotomienarbe am gesunden Meer-schweinchen initial eine relative Verminderung des Hydroxyprolingehaltes gegenüber der kontralateralen Bauchwand am 3. pop. Tag, gefolgt von einem steilen Anstieg des Hydroxyprolinüberschusses bis zum 15. pop. Tag mit anschließender Verlangsamung des Zuwachses bis zum 45. pop. Tag. Für den absoluten Kollagengehalt gibt er ab dem 3. pop. Tag einen raschen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes bis zum 15. pop. Tag an, während gleichzeitig auch in der unverwundeten kontralateralen Bauchwand der Hydroxyprolingehalt zunimmt und im gesamten 45-tägigen post-operativen Verlauf leicht erhöht bleibt. In der Laparotomiewunde der hier untersuchten Endotoxinserie findet sich ein spürbarer Anstieg des Hydroxyprolingehaltes erst nach dem 6. pop. Tag, während noch am 5. pop. Tag ein deutlich geringerer Hydroxyprolingehalt im Vergleich mit einer normalen Laparotomiewunde erkennbar ist. Aber bereits am 3. pop. Tag ist eine leichte Erhöhung des Hydroxyprolingehaltes im Wundbereich gegenüber den Normalwerten der Bauchwand bei allen operierten Tieren nachweisbar.

CRONIN (20, 20a) gehörte zu den ersten, die biochemische Parameter zur Beurteilung von Heilungsverläufen im Bereich intestinaler Anastomosen heranzogen. Er beobachtete in der Colon-Anastomose weiblicher Sprague-Dawley-Ratten eine merkliche Abnahme des Kollagengehaltes innerhalb der ersten drei postoperativen Tage, dann einen steilen Anstieg bis zum Erreichen der Normalwerte am 10. pop. Tag. Die Veränderungen beschränkten sich nicht allein auf einen engen Abschnitt im Anastomosenbereich, sondern dehnten sich auf distal und proximal angrenzende Segmente des Colons aus.

Auch HERMANN (56) hatte schon eine Abnahme des Kollagengehaltes im Bereich der Colon-Anastomose an der Ratte mit einem Minimum am 3. pop. Tag und darauffolgendem Anstieg bis zum Erreichen der Normalwerte des Colongewebes am 7. pop. Tag gefunden.

WISE (138) fand einen postoperativen Abfall des Kollagengehaltes in Dünndarm- und Colon-Anastomosen auch am Hund innerhalb der ersten 5 bis 6 Tage. Dies betraf mehr die Colon-Anastomose als die Dünndarm-Anastomose, während dort zwischen dem 19. und 31. pop. Tag ein deutlicher Anstieg des Kollagengehaltes erkennbar wurde.

SCHILLACI (117) stellte ebenfalls am Hund einen postoperativen Abfall des Kollagengehaltes in der Colon-Anastomose und einen darauffolgenden Anstieg mit normalen Werten am 7. pop. Tag fest.

Schließlich beschrieb auch JIBORN (66) nach Anlegen von Colon-Anastomosen in Sprague-Dawley-Ratten postoperativ zuerst einen Abfall des Kollagengehaltes, und zwar nicht allein beschränkt auf den Wundbereich, sondern auch im benachbarten proximalen Segment des Colons. In einer weiteren Untersuchung aus jüngerer Zeit (67) bestätigten sich die Befunde, als er innerhalb der ersten 4 postoperativen Tage eine gesteigerte Kollagenolyse und ab dem 7. pop. Tag einen Nettogewinn an Kollagen im Wundbereich unter Einbeziehung des benachbarten proximalen Colon-Abschnittes nachweisen konnte.

An Colon-Anastomosen der Ratte beobachtete ANDERS (4) eine Senkung des Hydroxyprolin-Spiegels am 3. pop. Tag auf ein Minimum und vom 5. pop. Tag an einen deutlichen Anstieg des Hydroxyprolin-Spiegels, den er als Zeichen der beginnenden Kollagen-Neogenese wertete.

An einer normalen Gastrotomiewunde am Hund zeigte vanWINKLE (137) postoperativ einen raschen Anstieg der Kollagensynthese mit einem Maximum bereits am 5. pop. Tag und eine bleibend erhöhte Syntheserate über den 21. pop. Tag hinaus. Einen entsprechenden Befund erhob er an einer Wunde im Colon des Hundes.

Die höchste Rate der Kollagenproduktion in Magen- und Colonwunden beobachtete HASTINGS (53) am Hund ebenfalls schon am 5. pop. Tag. Auch noch am 120. pop. Tag war die Kollagensynthese in der Magenwand um das doppelte, im Colon um das fünffache gesteigert.

SMITH und ENQUIST (123) beschrieben einen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes in der Laparotomiewunde an weiblichen Wistarratten innerhalb der ersten 8 Tage postoperativ und einen konstant erhöhten Gehalt nach dem 14. pop. Tag. Gleichfalls konnten sie einen erhöhten Hydroxyprolingehalt in der unverwundeten Bauchwand feststellen. Die Differenz von Wundkollagen minus Kollagen der unverwundeten Bauchwand zeigte einen signifikanten Anstieg zum 8. pop. Tag. Eine darüber hinausgehende Steigerung des Hydroxyprolingehaltes zwischen dem 8. und 17. pop. Tag fand sich bei Staphylokokken-infizierten Tieren. LYALL (81) wies bei der Untersuchung von Hautwunden am Versuchstier nicht nur eine gesteigerte Kollagensynthese mit einem Maximum am 16. Tag im Wundbereich, sondern auch eine gesteigerte Kollagensynthese in unverwundeten Hautarealen mit Spitzenwerten am 12. pop. Tag nach, und zwar unabhängig von der Entfernung zum Ort der Verwundung. Auch ADAMSONS (2) fand eine gesteigerte Kollagenproduktion noch in einiger Entfernung vom Wundgebiet.

Nach Angaben von MADDEN und PEACOCK (83) ist die Kollagenablagerung in Hautwunden von weiblichen Sprague-Dawley Ratten maximal um den 12. pop. Tag herum und bleibt weiterhin meßbar erhöht über einen 27tägigen Beobachtungszeitraum.

Zu entsprechenden Ergebnissen kommt eine weitere Studie von MADDEN (84).

STEIN und KEISER (126, 127) untersuchten experimentelle Hautwunden an der Ratte und am Menschen und fanden ein Maximum der Prolin-Hydroxylase Aktivität, als Ausdruck einer gesteigerten Kollagenproduktion, 5 Tage nach der Verwundung. Zu diesem Zeitpunkt stieg auch der Kollagengehalt meßbar an. Ein negativer Einfluß konnte für die Gabe von Cortison und eine Mangelernährung nachgewiesen werden.

In Hautwunden männlicher Sprague-Dawley-Ratten stellte DIEGELMANN (25) schon 24 Stunden nach der Verwundung eine gesteigerte Syntheserate der Kollagenproduktion und einen weiteren Anstieg innerhalb der folgenden 5 Tage fest.

COLIN (18) beobachtete an Dünndarm-Anastomosen in weiblichen Sprague-Dawley-Ratten am 3. pop. Tag einen niedrigeren Hydroxyprolingehalt als in normalem Dünndarmgewebe und über den 5. und 7. pop. Tag eine stetige Zunahme. Einen Unterschied im Hydroxyprolingehalt der gesetzten Hautwunden, Dünndarm-Anastomosen oder des Dünndarmgewebes bei urämischen und nicht-urämischen Tieren konnte er nicht feststellen.

KURSH (74) dagegen gibt einen gegenüber der Kontrolle verminderten Hydroxyprolingehalt ab dem 5. pop. Tag in subcutan implantierten Polyvinyl-Schwämmen bei urämischen Sprague-Dawley-Ratten an.

MERKLE (94) wies bei männlichen Wistarratten nach fettfreier Diät einen signifikant erniedrigten Hydroxyprolingehalt im Wundbereich der Haut und des Colons nach.

IRVIN (62, 63) beschrieb eine deutlich reduzierte Kollagenproduktion an der Colon-Anastomose mangelernährter Sprague-Dawley-Ratten.

Als Ausdruck einer gesteigerten Kollagenproduktion, stimuliert durch einen starken Entzündungsreiz, sahen OLOUMI und JINDRAK (106) in E. coli-infizierten Haut- und Laparotomiewunden lichtmikroskopisch die Ansiedlung von Fibroblasten und das Einsprossen neuer Kapillaren und in der van Gieson-Färbung 10 bis 20 Tage postoperativ, nach Verschwinden des Ödems, eine gegenüber der Kontrollgruppe deutlich verstärkte Ablagerung gebündelter Kollagenfibrillen.

FREIHOFFER (37) schließlich untersuchte den Kollagengehalt von Hautwunden am Meerschweinchen nach i.v. Injektion von 12,5 µg E. coli Endotoxin pro 100 g Körpergewicht und fand eine gesteigerte Kollagensynthese und einen deutlich höheren Kollagengehalt gegenüber der Kontrollgruppe um den 12. pop. Tag. Der Unterschied zur Kontrollgruppe wurde am 20. pop. Tag hin geringer, obwohl der Kollagengehalt der Wunden in der Endotoxinserie auch dann noch etwas höher lag.

Im folgenden werden kurz die Veränderungen beschrieben, die sich aus der Bauchhöhleneröffnung, dem Operationstrauma oder der Anästhesie ergaben, und die im Verlauf der Wundheilung nach Laparotomie beziehungsweise Laparotomie und Gastrotomie in der vorliegenden Untersuchung beobachtet werden konnten:

Die Tiere zeigen nach Laparotomie und Gastrotomie keinen nennenswerten Verlust an Körpergewicht; nach dem 5. pop. Tag ist eine stetige Gewichtszunahme zu verzeichnen. Trotz der unterschiedlichen Schwere des Operationstraumas zeigen die gastrotomierten Tiere keine Abweichungen von der Gewichtsentwicklung der ausschließlich laparotomierten (Abb. 28, S. 67).

Das Milzgewicht steigt 4 bis 5 Tage nach Eröffnung der Bauchhöhle leicht an, während nach zusätzlicher Gastrotomie eine leichte Erhöhung innerhalb von 14 Tagen postoperativ mit einem Gipfel am 4. pop. Tag nachweisbar ist (Abb. 29, S. 68).

In der Magenwand der operierten Tiere ist im gesamten postoperativen Verlauf kein signifikant erhöhter Wassergehalt erkennbar. Lediglich im Wundbereich der Laparotomie und Gastrotomie kommt es zu dem physiologischen Anstieg des Gewebewassers, der vom 3. bis zum 9. Tag nach der Verwundung beobachtet werden kann (Darstellung nach ADAMSONS s.o. im Vergleich mit der Endotoxinserie S. 87, 88). Ein Unterschied zwischen der Serie der ausschließlich laparotomierten und der zusätzlich gastrotomierten Tiere wird im Wassergehalt der Gewebe nicht deutlich.

Im Hydroxyprolingehalt der Magenwand ist nach Eröffnen der Bauchhöhle ein deutlicher Anstieg und eine bleibende leichte Erhöhung über den gesamten 21-tägigen Beobachtungszeitraum festzustellen. Dabei ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ausschließlich laparotomierten und den zusätzlich gastrotomierten Tieren.

Auch die Laparotomienarbe entwickelt sich in beiden Fällen gleichermaßen mit einem frühen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes zum 3. pop. Tag und einer kontinuierlichen Zunahme bis zum 21. pop. Tag.

Für die Gastrotomiennarbe läßt sich ein deutlicher Anstieg und eine stetige Zunahme des Hydroxyprolin-gehaltes ab dem 5. pop. Tag nachweisen (Darstellung nach ADAMSONS s.S. 89).

Eine Schwierigkeit in der Beurteilung von Wundheilungsabläufen bietet die Tatsache, daß sich die Daten aus der Hydroxyprolinbestimmung und die gemessenen Werte der Zug-, Reiß- oder Berstungsdruckfestigkeit oft nur schwer miteinander vergleichen lassen. Zwar verweisen mehrere Autoren allgemein gehaltenen Artikel über die Wundheilung immer wieder auf die parallele Entwicklung von Hydroxyprolingehalt und Wundfestigkeit (gemessen als "tensile strength" bzw. "bursting pressure") besonders zwischen dem 5. und 15. pop. Tag (7, 57, 64, 72), in zahlreichen experimentellen Arbeiten ließ sich ein solcher Zusammenhang jedoch nicht herstellen (5, 15, 18, 20, 37, 53, 96, 105, 137).

FORRESTER (36) gibt in seiner rasterelektronenmikroskopischen Studie über Hautwunden zu bedenken, daß nicht nur die absolute Menge an gebildetem Kollagen, sondern auch die Größe der einzelnen Kollagenbündel, die Ausprägung der Quervernetzungen (s.S. 14, 15) und die fibrilläre Anordnung ("microarchitecture") der Kollagenmoleküle eine Rolle bei der Entstehung der Wundfestigkeit spielen können. Die Bedeutung extrazellulärer Vorgänge wie Quervernetzung, Umformung und kollagenolytische Aktivität wurde auch von van WINKLE (137) erkannt.

FREIHOFER (37) betont die Bedeutung der intermolekularen Quervernetzungen. Die Vernetzungsrate sieht er als limitierenden Faktor für den Gewinn an Zugfestigkeit an.

Nach de HAAN (50) gewinnt die Wunde an Zugfestigkeit, wenn die Neuproduktion von Kollagen den Abbau von altem Kollagen übersteigt. Eine gesteigerte kollagenolytische Aktivität im Wundbereich durch Gewebekollagenasen, Granulozyten-Kollagenase, Makrophagen-Kollagenase und eventuell bakterielle Kollagenasen braucht zwar nicht den absoluten Kollagengehalt des Gewebes zu verändern, könnte aber die Wundfestigkeit beeinflussen. In seiner Untersuchung fand er nach Setzen bakterieller und steriler Entzündungen an der Ratte eine verminderte Berstungsdruckfestigkeit bei konstantem Hydroxyprolingehalt in Magen und Peritoneum.

ADAMSONS (1) schließlich zeigte, daß der absolute Kollagengehalt der Wunde wenig Beziehung zur Wundfestigkeit hat. Einen "direkten quantitativen Zusammenhang" sieht er aber zwischen dem Kollagenüberschuß ("wound collagen excess"), d.h. der Differenz von Kollagengehalt der Wunde und Kollagengehalt des unverwundeten entsprechenden Gewebes (der kontralateralen Seite), und der Zugfestigkeit ("tensile strength") der Wunde. So konnte er am Meerschweinchen, ebenso wie SMITH und ENQUIST (123) an Wistarratten, eine parallele Entwicklung des Hydroxyprolinüberschusses und der Zugfestigkeit einer Laparotomienarbe über 45 Tage postoperativ deutlich machen.

Auch HASTINGS (53) interpretiert seine Parameter der Kollagensynthese an der Gastrotomienarbe des Hundes mit Bezugnahme auf die korrespondierende Magen hinterwand.

In jüngster Zeit bestimmte GOTTRUP (44) mit Hilfe ausgefeilter biomechanischer Techniken die mechanische Beanspruchbarkeit von Gastrotomiewunden an Wistarratten. Dabei fand er die größte Festigkeitszunahme der Wunde im Corpusbereich zwischen dem 5. und 10. pop. Tag. Die Wundfestigkeit erreichte am 7. pop. Tag normale Werte und überstieg ab dem 10. pop. Tag sogar die Belastbarkeit unverwundeten Magengewebes. In der Untersuchung von BAUKNECHT (6) an Sprague-Dawley-Ratten steigen die Werte der Berstungsdruckfestigkeit unter Normalbedingungen bei der Gastrotomie- und Laparotomiewunde ab dem 3. pop. Tag kontinuierlich an und haben am 9. pop. Tag Werte von ca. 120 mm Quecksilbersäule erreicht.

Die vorliegende Untersuchung zeigt dementsprechend einen deutlichen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes der Gastrotomienarbe im Vergleich mit der dazugehörigen Magenhinterwand in einem unbeeinflussten Heilungsverlauf nach dem 5. pop. Tag und eine kontinuierliche Zunahme bis zum 21. pop. Tag (Abb. 45, S. 82). Auch in der Laparotomienarbe ist bereits am 5. pop. Tag eine kräftige Zunahme des Hydroxyprolingehaltes zu verzeichnen; ein weiterer stetiger Anstieg ist bis zum 21. pop. Tag zu beobachten (Abb. 41, S. 79).

Nach intraperitonealer Applikation von 5 mg E. coli Endotoxin pro kg Körpergewicht verlaufen die Kurven der Berstungsdruckfestigkeit bei BAUKNECHT (6) insgesamt flacher. So ist z.B. am 6. pop. Tag die Berstungsdruckfestigkeit der Wunden nicht einmal halb so groß wie ohne Endotoxin. Am 9. pop. Tag allerdings ist diese primäre starke Wundheilungsverzögerung wieder vollständig aufgeholt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt bei den Tieren der Endotoxinserie eine deutliche Zunahme des Hydroxyprolingehaltes der Gastrotomienarbe im Vergleich mit der zugehörigen Magenhinterwand erst nach dem 9. pop. Tag. Am 14. pop. Tag ist der Rückstand der Endotoxin-Tiere vollständig wieder aufgeholt, und es findet sich anschließend ein der normalen Entwicklung paralleler Wundheilungsverlauf (Abb. 45, S. 82).

In der Laparotomienarbe ist nur am 5. pop. Tag der Hydroxyprolingehalt geringer als bei den Vergleichstieren; in den folgenden Tagen findet sich eine rasche Zunahme des Hydroxyprolingehaltes, der die Werte der Vergleichsserien am 9. pop. Tag übersteigt (Abb. 42, S. 79).

Unter Berücksichtigung der Überlegungen von ADAMSONS (1) und anderen erscheint ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den Befunden von BAUKNECHT (6) durchaus sinnvoll.

Ebensowenig wie die beobachteten Wundheilungsstörungen konnten bisher die offensichtlichen Steigerungen des Hydroxyprolingehaltes im Gewebe nach systemischer Applikation von E. coli Endotoxinen in ihrem Entstehungsmechanismus erklärt werden.

Nach Beobachtungen von ROSS (113) erscheinen im normalen Heilungsverlauf die Fibroblasten ab dem 1. Tag im Wundbereich; eine maximale Anhäufung findet zwischen dem 7. und 10. Tag statt.

Im allgemeinen wird eine spürbare Fibroblasten-Proliferation nicht vor dem 3. Tag angenommen (121). Überhaupt ist der Fibroblast die Schlüsselzelle des Wundheilungsmechanismus (35); seine Funktion ist in besonderem Maße abhängig von der Blut- und Sauerstoffversorgung (103). Damit erklärt sich die parallele Entwicklung der Kapillareinsprossung und der Fibroblastenproliferation im Wundbereich (113). Es wird ferner ein stimulierender Einfluß auf die Fibroblasten von seiten der Endothelzellen, aktivierter Makrophagen und Thrombozyten diskutiert. Eine zentrale Stellung soll dabei der aktivierte Makrophage einnehmen (58) (Abb. 47).

GREENBURG und HUNT (47) zufolge stimulieren sowohl Thrombozyten und Thrombin als auch Wundmakrophagen Fibroplasie und Angiogenese in vitro.

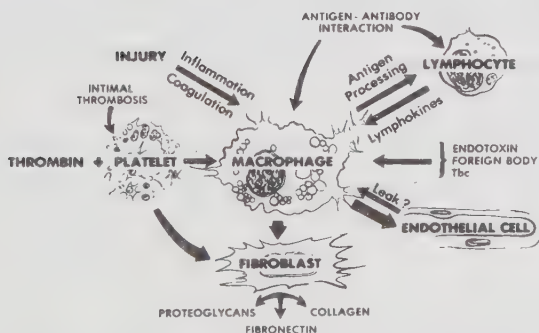


FIG. 1. The current scheme of the cellular biology of wound healing. Note the central role that the macrophage probably plays. Apparently, the polymorphonuclear leukocyte is reserved for defense against infection. There may be a lymphokine which directly stimulates fibroplasia.

POLVERINI und COTRAN (109) beobachteten am Meer-schweinchen, THAKRAL (130) am Kaninchen, die Induk-tion von Gefäßwachstum in der Cornea durch aktivier-te Makrophagen beziehungsweise Wundmakrophagen. CLARK (16) konnte zeigen, daß E. coli Endotoxin-sti-mulierte Makrophagen und die von ihnen produzierten Substanzen das Gefäßwachstum und die Narbenbildung bei deutlich gesteigerter Kollagensynthese in der Cornea des Kaninchens fördern.

Nach Angaben von HUNT (58) existiert eine bisher un-veröffentlichte Arbeit von DIEGELMANN und COHEN über die Steigerung der Kollagensynthese in Hautgewebe-kulturen durch E. coli Endotoxin-stimulierte Makro-phagen.

Die Untersuchung patho-histologischer und biochemi-scher Veränderungen, seien sie direkt toxisch oder von Zellen und humoralen Mediatoren vermittelt, an der Zell- und Gewebekultur kann als ein vielverspre-chender Ansatz zur Erforschung der vielgestaltigen, mit Endotoxinen in Verbindung gebrachten Phänomene angesehen werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden männliche Wistarratten nach Laparotomie und Gastrotomie, bei denen gleichzeitig eine einmalige intraperitoneale Applikation von 3,5 mg E. coli 055:B5 Endotoxin pro kg Körpergewicht, aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung auf insgesamt 1 ml Suspension, erfolgte.

41,6 % der behandelten Tiere verstarben postoperativ, davon über 90 % innerhalb der ersten 48 Stunden.

Bei den überlebenden Tieren war eine starke Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens und eine erhebliche Gewichtsreduktion innerhalb der ersten drei postoperativen Tage festzustellen, die durch das Operationstrauma allein nicht erklärt werden kann. Die Tiere zeigten in den folgenden Tagen eine allmähliche Zunahme an Körpergewicht mit Erreichen des präoperativen Gewichts am 9. Tag. Zwischen dem 9. und 14. Tag setzte eine merkliche Gewichtszunahme ein, wobei der Rückstand der vergangenen Tage vollständig wieder aufgeholt wurde.

Pathologisch-anatomische Veränderungen traten in gehäufterem Maße als Magen-, Milz-, Leber- und Bauchwandabszesse sowie als ausgedehnte Verwachsungen im Bauchraum und vereinzelte Aszitesbildung in Erscheinung.

Es fand sich besonders während der ersten sechs Tage ein eindeutig erhöhtes Milzgewicht.

In der Gastrotomie- und Laparotomiewunde fand ein verzögerter Abbau des während der Wundheilung physiologisch erhöhten Wassergehaltes statt; ein erhöhter Wassergehalt im Wundbereich blieb über den 14. Tag hinaus nachweisbar. Während der ersten Woche postoperativ war auch der Wassergehalt der unverwundeten Magenwand deutlich erhöht.

Ein verzögerter Anstieg des Hydroxyprolingehaltes der Gastrotomienarbe zeigte sich im Vergleich mit der dazugehörigen unverwundeten Magenhinterwand. Eine positive Differenz im Hydroxyprolingehalt zwischen Gastrotomienarbe und der Magenhinterwand stellte sich erst nach dem 9. postoperativen Tag dar. Im Bereich der Laparotomiewunde fand sich ein vergleichsweise geringer Gehalt an Hydroxyprolin am 5. Tag, ab dem 9. Tag entwickelte sich die Narbe unauffällig. Ungewöhnlich ist ein im gesamten Beobachtungszeitraum deutlich nachweisbar erhöhter Hydroxyprolingehalt der unverwundeten Magenwand.

Nach systemischer Applikation von E. coli Endotoxinen ist neben einer deutlich verzögerten Wundheilung auch weiterhin an eine, durch welchen Wirkungsmechanismus auch immer, gesteigerte Kollagenproduktion zu denken.

6 ABKÜRZUNGEN

FG	Frischgewicht der Gewebeprobe
Hyp	Hydroxyprolin
KG	Körpergewicht des Versuchstieres
MG	Milzgewicht
n	Stichprobenumfang
op	operativ, am Operationstag
PG	Probengewicht im Trockenen
pop	postoperativ, am n'ten postoperativen Tag
s	Standardabweichung (engl.: standard error of mean, SEM)
TG	Trockengewicht der Gewebeprobe
$\bar{x}$	Arithmetisches Mittel (engl.: mean value, X)
$\tilde{x}$	Median
$x_{\max}$	größter Wert der Stichprobe
$x_{\min}$	kleinster Wert der Stichprobe

7 TABELLEN

Tab. 28: Werte zur Berechnung der Standardkurve

x = ,ug Hyp/2 ml

y = Extinktion

		E ₁	E ₂	$\frac{E_1 + E_2}{2}$	
x _{1-20:}	1,0	y _{1-20:} 0,0925	0,095	0,09375	xy _{1-20:} 0,09375
	1,5	0,122	0,120	0,121	0,18225
	2,0	0,153	0,155	0,154	0,308
	2,5	0,189	0,187	0,188	0,47
	3,0	0,222	0,218	0,22	0,66
	3,5	0,239	0,230	0,2345	0,82075
	4,0	0,274	0,268	0,271	1,084
	4,5	0,290	0,295	0,2925	1,31625
	5,0	0,315	0,317	0,316	1,58
	5,5	0,340	0,345	0,3425	1,88375
	6,0	0,360	0,365	0,3625	2,175
	6,5	0,390	0,385	0,3875	2,51875
	7,0	0,415	0,415	0,415	2,905
	7,5	0,443	0,443	0,443	3,3225
	8,0	0,460	0,460	0,460	3,68
	8,5	0,480	0,490	0,485	4,1225
	9,0	0,520	0,515	0,5175	4,6575
	9,5	0,530	0,530	0,530	5,035
	10,0	0,545	0,540	0,5425	5,425
	10,5	0,565	0,580	0,5725	6,01125

$$\begin{array}{lll}
 \sum_{i=1}^{20} x_i = 115 & \sum_{i=1}^{20} y_i = 6,94875 & \sum_{i=1}^{20} x_i y_i = 48,2512 \\
 \left(\sum_{i=1}^{20} x_i \right)^2 = 13,225 & \left(\sum_{i=1}^{20} y_i \right)^2 = 48,285126 & \\
 \sum_{i=1}^{20} x_i^2 = 827,5 & \sum_{i=1}^{20} y_i^2 = 2,82967 &
 \end{array}$$

Tab. 29a: Gewichtsentwicklung; Milzgewichte

Serie A

Tier Nr.	Körpergewicht g		KG _{pop} in %		Milzgew. g	MG in %
	KG _{op}	KG _{pop}	des KG _{op}			des KG _{pop}
3. pop. Tag	7	219,1	220,7	100,73	0,40	0,181
	8	232,0	220,9	95,22	0,45	0,204
	9	216,9	217,6	100,46	0,50	0,230
	10	185,8	186,2	100,22	0,45	0,242
	11	197,3	193,0	97,82	0,40	0,207
	12	211,2	213,6	101,14	0,55	0,257
4. pop. Tag	19	180,0	184,2	102,33	0,40	0,217
	20	205,5	200,8	97,71	0,55	0,274
	21	230,8	223,9	97,01	0,50	0,223
	22	210,3	214,1	101,81	0,50	0,234
	23	208,3	210,2	100,91	0,50	0,238
	24	200,9	214,0	106,52	0,45	0,210
5. pop. Tag	31	187,0	189,1	101,12	0,50	0,264
	32	286,2	302,7	105,77	0,90	0,297
	33	225,0	233,6	103,82	0,50	0,214
	34	288,7	299,0	103,57	0,80	0,268
	35	178,3	191,2	107,23	0,40	0,209
	36	197,2	214,5	108,77	0,50	0,233
6. pop. Tag	43	186,2	195,5	104,99	0,40	0,205
	44	216,0	230,4	106,67	0,40	0,174
	45	228,1	247,0	108,29	0,50	0,202
	46	237,0	239,2	100,93	0,70	0,293
	47	213,4	223,2	104,59	0,50	0,224
	48	187,0	211,1	112,89	0,50	0,237

Serie A

	Tier Nr.	Körpergewicht g		KG _{pop} in % des KG _{op}	Milzgew. g	MG in % des KG _{op}
		KG _{op}	KG _{pop}			
9. pop. Tag	55	263,8	272,5	103,30	0,50	0,183
	56	299,0	279,0	93,31	0,80	0,287
	57	217,0	234,5	108,06	0,55	0,235
	58	267,8	291,0	108,66	0,60	0,206
	59	213,9	250,6	117,16	0,60	0,239
	60	233,3	249,3	106,86	0,50	0,201
14. pop. Tag	67	230,1	246,4	107,08	0,60	0,244
	68	280,0	320,1	114,32	0,65	0,203
	69	249,0	275,0	110,44	0,70	0,255
	70	257,3	284,4	110,53	0,65	0,229
	71	275,3	310,5	112,79	0,70	0,225
	72	301,2	336,4	111,69	0,80	0,238
21. pop. Tag	92	245,5	278,1	113,28	0,55	0,198
	93	245,8	302,1	122,90	0,50	0,166
	94	239,1	283,5	118,57	0,60	0,212
	95	254,3	302,8	119,07	0,60	0,198
	96	249,6	301,4	120,75	0,90	0,299
	97	271,4	301,2	110,98	0,60	0,199

Tab. 29b: Gewichtsentwicklung; Milzgewichte

Serie B

		Körpergewicht g		KG _{pop} in %	Milzgew. g	MG in %
Tier Nr.		KG _{op}	KG _{pop}	des KG _{op}		des KG _{pop}
3. pop. Tag	1	235,3	230,0	97,75	0,50	0,217
	2	215,5	218,3	101,30	0,65	0,298
	3	265,7	269,4	101,39	0,60	0,223
	4	286,0	289,0	101,05	0,55	0,190
	5	288,5	283,0	98,09	0,60	0,212
	6	242,5	243,4	100,37	0,50	0,205
4. pop. Tag	13	253,1	257,8	101,86	0,60	0,233
	14	248,8	247,3	99,40	0,75	0,303
	15	280,7	268,5	95,65	0,65	0,242
	16	269,2	255,7	94,99	0,95	0,372
	17	234,0	238,1	101,75	0,90	0,378
	18	281,8	283,3	100,53	0,70	0,247
5. pop. Tag	25	210,3	224,9	106,90	0,65	0,289
	26	272,4	289,2	106,17	0,55	0,190
	27	287,7	292,3	101,60	0,80	0,274
	28	208,8	195,7	93,73	0,80	0,409
	29	232,2	249,0	107,24	0,65	0,261
	30	230,9	246,9	106,93	0,50	0,203
6. pop. Tag	37	238,4	248,6	104,28	0,70	0,282
	38	224,4	251,9	112,26	0,60	0,238
	39	286,1	293,5	102,59	0,60	0,204
	40	229,1	267,4	116,72	0,60	0,224
	41	224,0	253,7	113,26	0,70	0,276
	42	269,9	260,5	96,52	0,55	0,211

Serie B

		Körpergewicht g		KG _{pop} in %	Milzgew.	MG in %
	Tier Nr.	KG _{op}	KG _{pop}	des KG _{op}	g	des KG _{pop}
9. pop. Tag	49	250,4	281,1	112,26	0,70	0,249
	50	269,1	279,9	104,01	0,60	0,214
	51	304,8	334,5	109,74	0,70	0,209
	52	299,1	325,7	108,89	0,75	0,230
	53	294,3	329,0	108,80	0,90	0,274
	54	298,3	325,7	109,19	1,15	0,353
14. pop. Tag	61	263,8	271,8	103,03	0,65	0,239
	62	235,2	259,2	110,20	0,60	0,231
	63	248,8	268,9	108,08	0,70	0,260
	64	270,3	302,0	111,73	0,80	0,265
	65	258,4	278,8	107,89	0,60	0,215
	66	267,0	270,8	101,42	0,75	0,277
21. pop. Tag	86	255,6	290,7	113,73	0,60	0,206
	87	247,9	288,3	116,30	0,60	0,208
	88	259,4	326,9	126,02	0,65	0,199
	89	283,4	346,8	122,37	0,85	0,245
	90	264,0	302,4	114,55	0,60	0,198
	91	208,2	246,5	118,40	0,60	0,243

Tab. 29c: Gewichtsentwicklung; Milzgewichte
Serie C

	Tier Nr.	Körpergewicht g		KG _{pop} in %	Milzgew.	MG in %
		KG _{op}	KG _{pop}	des KG _{op}	g	des KG _{pop}
3. pop. Tag	111	297,6	249,6	83,87	0,80	0,321
	112	355,4	313,6	88,24	1,00	0,319
	113	312,0	270,2	86,60	0,65	0,241
	114	276,8	245,3	88,62	0,85	0,347
	115	267,3	216,3	80,92	0,50	0,231
	116	252,5	233,0	92,28	0,75	0,322
4. pop. Tag	119	283,3	256,0	90,36	1,00	0,391
	120	290,6	244,5	84,14	0,80	0,327
	121	315,1	265,7	84,32	0,80	0,301
	122	301,8	272,8	90,39	0,90	0,330
	123	253,9	232,6	91,61	0,70	0,301
	124	286,3	269,7	94,20	0,85	0,315
5. pop. Tag	127	358,7	324,3	90,41	1,00	0,308
	128	304,9	271,1	88,91	0,90	0,332
	129	278,3	257,2	92,42	0,80	0,311
	130	282,4	259,2	91,78	0,85	0,328
	131	253,7	220,0	86,72	0,60	0,273
	132	256,3	232,8	90,83	0,70	0,301
6. pop. Tag	135	258,5	260,4	100,74	1,00	0,384
	136	257,6	234,5	91,03	0,80	0,341
	137	295,4	267,4	90,52	0,80	0,299
	138	312,7	288,7	92,32	1,10	0,381
	139	269,1	269,1	99,81	0,90	0,334
	140	252,5	239,0	94,65	0,90	0,377

Serie C

	Tier Nr.	Körpergewicht g		KG _{pop} des KG _{op}	in % Milzgew. g	MG in % des KG _{op}
		KG _{op}	KG _{pop}			
9. pop. Tag	143	307,0	315,9	102,90	0,85	0,269
	144	309,5	289,3	96,38	0,80	0,269
	145	300,0	300,4	100,13	0,60	0,200
	146	263,1	246,2	93,58	0,70	0,284
	147	251,4	260,2	103,50	1,10	0,423
	148	252,5	208,4	82,53	0,70	0,336
14. pop. Tag	76	244,5	258,3	105,64	0,70	0,271
	77	245,9	282,4	114,84	0,90	0,319
	78	243,5	236,5	97,25	0,90	0,381
	82	260,2	281,7	108,26	0,70	0,248
	84	258,2	296,6	114,87	0,75	0,253
	85	269,6	295,1	109,46	0,65	0,220
21. pop. Tag	105	225,5	253,8	112,55	0,55	0,217
	106	259,7	304,3	117,17	0,65	0,214
	107	260,7	261,2	100,19	0,60	0,230
	108	249,0	332,0	133,33	0,60	0,181
	109	250,4	351,5	140,38	0,60	0,171
	110	254,1	349,5	137,54	0,70	0,200

Tab. 30: Vergleichswerte von Tieren ohne Operation

a) Tier Nr.		Körpergewicht g	b) Milzgew. g	MG in % des KG
O.pop.Tag	N ₁	265,5	0,55	0,207
	N ₂	267,5	0,65	0,243
	N ₃	227,8	0,50	0,219
	N ₄	334,1	0,65	0,195
	N ₅	224,5	0,40	0,178
	N ₆	263,3	0,40	0,152

Tab. 31: Hydroxyprolingehalt

a) Magenrückfläche

Tier Nr.		Gewicht PG mg	Extinktionen E ₁	Extinktionen E ₂	$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu g \text{ Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu g \text{ Hyp}}{\text{mg PG}}$
O.pop.Tag	N ₁	4,14	0,230	0,245	0,2375	35,47	8,57
	N ₂	3,48	0,205	0,200	0,2025	28,46	8,18
	N ₃	2,99	0,180	0,185	0,1825	24,45	8,18
	N ₄	3,68	0,175	0,180	0,1775	23,45	6,37
	N ₅	2,25	0,145	0,150	0,1475	17,43	7,75
	N ₆	3,43	0,230	0,245	0,2375	35,47	10,34

b) Bauchwand

O.pop.Tag	N ₁	3,85	0,225	0,225	0,2250	32,97	8,56
	N ₂	3,30	0,195	0,210	0,2025	28,46	8,62
	N ₃	3,46	0,195	0,205	0,2000	27,96	8,08
	N ₄	4,64	0,330	0,340	0,3350	55,01	11,86
	N ₅	2,78	0,185	0,195	0,1900	25,95	9,34
	N ₆	2,45	0,190	0,210	0,2000	27,96	11,41

Tab. 32: Wassergehalt

a) Magenrückfläche

	Tier Nr.	Gewicht mg		Wasseranteil in % des FG
		FG	TG	
O. pop. Tag	N ₁	115,4	27,8	75,91
	N ₂	165,6	39,0	76,45
	N ₃	106,2	22,5	78,81
	N ₄	161,5	36,1	77,65
	N ₅	146,3	33,9	76,83
	N ₆	136,2	33,5	75,40

b) Bauchwand

O. pop. Tag	N ₁	63,2	18,5	70,73
	N ₂	132,3	35,6	73,09
	N ₃	115,7	29,9	74,16
	N ₄	183,3	42,6	76,76
	N ₅	493,7	139,8	71,68
	N ₆	108,2	27,6	74,49

Tab. 33 a + b: Wassergehalt
Magenrückfläche

Serie A					Serie B				
	Tier Nr.	Gewicht mg		Wasseran- teil in % des FG	Tier Nr.	Gewicht mg		Wasseran- teil in % des FG	
		FG	TG			FG	TG		
3. pop. Tag	7	142,6	34,1	76,09	1	87,4	20,7	76,32	
	8	145,5	29,9	79,45	2	74,0	17,0	77,03	
	9	138,1	32,7	76,32	3	154,8	30,8	80,10	
	10	67,6	17,1	74,70	4	112,4	21,4	80,96	
	11	74,7	22,8	69,48	5	137,8	23,2	83,16	
	12	175,6	41,4	76,42	6	173,0	33,8	80,46	
4. pop. Tag	19	83,8	21,2	74,70	13	83,6	14,8	82,30	
	20	101,9	18,5	81,84	14	115,7	23,9	79,34	
	21	101,6	18,4	81,89	15	81,9	18,9	76,92	
	22	115,3	28,9	83,61	16	73,2	16,1	78,01	
	23	100,6	27,7	72,47	17	122,9	16,5	86,57	
	24	106,0	26,6	74,91	18	120,7	17,4	85,58	
5. pop. Tag	31	113,9	20,9	81,65	25	113,2	19,0	83,22	
	32	181,8	37,6	79,32	26	100,7	26,4	73,78	
	33	95,3	32,1	66,32	27	149,2	37,4	74,56	
	34	139,9	34,2	75,55	28	116,5	30,8	73,56	
	35	176,1	38,3	78,25	29	113,7	25,1	77,92	
	36	132,9	34,5	74,04	30	96,0	20,0	79,17	
6. pop. Tag	43	45,9	6,2	86,49	37	65,5	16,9	74,20	
	44	71,4	29,8	58,26	38	103,4	22,0	78,72	
	45	74,5	19,2	74,23	39	87,3	23,3	73,31	
	46	121,5	28,2	76,79	40	71,4	19,5	72,69	
	47	151,0	36,4	75,89	41	106,8	22,2	79,21	
	48	75,4	21,4	71,62	42	173,5	35,2	79,71	

Wassergehalt
Magenrückfläche

Serie A

Serie B

	Gewicht mg				Gewicht mg			
	Tier Nr. FG		TG	Wasseran- teil in % des FG	Tier Nr. FG		TG	Wasser- teil des FG
9. pop. Tag	55	171,9	37,2	78,36	49	194,4	31,8	83,3
	56	83,1	25,1	69,80	50	170,3	31,0	81,1
	57	95,5	24,4	74,45	51	174,8	32,1	81,1
	58	95,7	28,1	70,64	52	123,3	24,7	79,9
	59	95,8	25,0	73,90	53	194,9	33,6	82,2
	60	101,2	22,8	77,47	54	212,6	38,4	81,1
14. pop. Tag	67	108,1	26,6	75,39	61	140,9	39,6	71,1
	68	146,9	33,5	77,20	62	87,2	22,7	73,1
	69	65,0	20,1	69,08	63	81,1	26,8	66,1
	70	110,8	24,0	78,34	64	119,7	26,5	77,1
	71	131,5	33,8	74,30	65	108,3	31,0	71,1
	72	123,0	37,3	69,67	66	98,1	31,2	68,1
21. pop. Tag	92	121,9	28,8	76,37	86	156,8	37,4	76,1
	93	82,3	25,6	72,26	87	111,6	29,6	73,1
	94	127,6	29,3	77,04	88	119,9	24,8	79,1
	95	124,4	33,2	73,31	89	117,3	31,8	72,1
	96	150,0	37,0	75,33	90	156,5	40,7	73,1
	97	223,5	49,0	78,08	91	165,2	38,7	76,1

Tab. 33 c: Wassergehalt
Magenrückfläche

Serie C		Gewicht mg		Wasseran- teil in % des FG
Tier Nr.		FG	TG	
3. pop. Tag	111	134,1	29,2	78,23
	112	187,1	33,8	81,93
	113	148,1	22,4	84,88
	114	158,8	29,9	81,17
	115	149,7	26,4	82,36
	116	182,7	31,4	82,81
4. pop. Tag	119	160,0	30,3	81,06
	120	220,7	41,8	81,06
	121	186,5	35,2	81,13
	122	122,0	24,1	80,25
	123	178,2	31,9	82,10
	124	143,4	24,6	82,85
5. pop. Tag	127	122,9	23,3	81,04
	128	181,3	32,2	82,24
	129	182,1	36,0	80,23
	130	163,8	33,5	79,55
	131	166,6	30,4	81,75
	132	240,5	37,9	84,24
6. pop. Tag	135	104,2	19,7	81,09
	136	129,6	25,1	80,63
	137	198,6	36,5	81,62
	138	123,5	24,3	80,32
	139	135,2	22,8	83,14
	140	106,9	21,7	79,70

Wassergehalt
Magenrückfläche

Serie C

Tier Nr.	Gewicht mg		Wasseran- teil in % des FG
	FG	TG	
9. pop. Tag	143	256,3	51,6
	144	150,3	28,0
	145	140,3	27,0
	146	154,9	31,9
	147	227,2	39,1
	148	163,1	27,7
14. pop. Tag	76	145,1	34,5
	77	146,6	32,3
	78	104,7	24,4
	82	151,5	38,3
	84	141,1	36,7
	85	146,5	34,1
21. pop. Tag	105	102,9	24,6
	106	177,7	41,1
	107	110,0	27,8
	108	134,6	33,7
	109	128,2	33,5
	110	111,2	31,4

Tab. 34 a + b: Wassergehalt
Gastrotomienarbe

	Serie B				Serie C			
	Tier Nr.	FG	Gewicht mg TG	Wasseran- teil in % des FG	Tier Nr.	FG	Gewicht mg TG	Wasseran- teil in % des FG
3. pop. Tag	1	91,5	19,8	78,36	111	94,7	20,6	78,25
	2	100,5	19,8	80,30	112	145,8	23,2	84,09
	3	152,2	24,9	83,64	113	57,8	10,1	82,53
	4	151,9	26,4	82,62	114	315,4	46,8	85,16
	5	170,0	32,7	80,76	115	96,7	14,8	84,69
	6	144,5	22,9	84,15	116	139,1	23,7	82,96
4. pop. Tag	13	147,7	25,8	82,53	119	173,7	29,7	82,90
	14	149,5	26,3	82,41	120	137,5	21,5	84,36
	15	134,9	24,1	82,13	121	86,7	14,5	83,28
	16	90,3	15,8	82,50	122	67,4	10,8	83,98
	17	87,9	9,8	88,85	123	96,4	16,3	83,09
	18	126,7	17,8	85,95	124	147,2	24,4	83,42
5. pop. Tag	25	123,7	16,7	86,50	127	135,8	21,1	84,46
	26	101,4	21,9	78,40	128	352,8	57,1	83,82
	27	205,0	41,1	79,95	129	181,3	31,5	82,63
	28	131,1	27,0	79,41	130	347,5	59,4	82,91
	29	154,7	28,1	81,84	131	296,7	45,5	84,66
	30	239,4	39,9	83,33	132	144,6	24,6	82,99
6. pop. Tag	37	165,2	29,9	81,90	135	164,1	26,7	83,73
	38	107,1	19,0	82,26	136	108,6	18,2	83,24
	39	99,2	20,9	78,93	137	281,6	45,9	83,70
	40	131,6	26,1	80,17	138	184,4	30,9	83,24
	41	259,0	42,7	83,51	139	238,6	38,0	84,07
	42	122,7	24,0	80,44	140	309,7	52,6	83,02

Wassergehalt
Gastrotomienarbe

Serie B

Serie C

	Tier Nr.	Gewicht mg Wasseran-			Tier Nr.	Gewicht mg Wasser		
		FG	TG	teil in % des FG		FG	TG	teil i des FG
9. pop. Tag	49	204,7	31,4	84,66	143	213,3	37,8	82,
	50	279,1	42,5	84,77	144	266,6	43,2	83,
	51	153,4	25,2	83,57	145	226,9	40,5	82,
	52	150,9	21,7	85,62	146	322,4	56,8	82,
	53	177,9	28,9	83,75	147	160,0	25,5	84,
	54	112,2	17,8	84,14	148	137,2	22,7	83,
14. pop. Tag	61	101,2	22,8	77,47	76	148,4	29,4	80,
	62	107,7	24,5	77,25	77	131,3	27,0	79,
	63	118,1	30,3	74,34	78	86,3	18,1	79,
	64	121,3	24,6	79,72	82	161,9	36,7	77,
	65	142,4	35,5	75,07	84	134,4	30,7	77,
	66	115,8	22,8	80,31	85	126,6	26,6	78,
21. pop. Tag	86	83,1	19,0	77,14	105	111,2	24,5	77,
	87	114,6	25,9	77,40	106	122,2	23,8	80,
	88	67,5	14,9	77,93	107	94,2	21,6	77,
	89	38,4	10,9	71,61	108	135,3	30,9	77,
	90	105,6	24,1	77,18	109	105,5	26,1	75,
	91	122,4	24,6	79,90	110	80,0	22,4	72,

Tab. 35 a + b: Wassergehalt

Laparotomienarbe

Serie A

Serie B

	Tier Nr.	Gewicht mg			Wasseran- teil in % des FG	Tier Nr.	Gewicht mg			Wasseran- teil in % des FG
		FG	TG				FG	TG		
3. pop. Tag	7	138,2	31,7	77,06	1	97,8	23,0	76,48		
	8	173,2	33,4	80,72	2	108,9	28,7	73,65		
	9	159,2	36,1	77,32	3	107,0	25,8	75,89		
	10	108,7	23,2	78,66	4	119,9	26,7	77,73		
	11	125,0	31,0	75,20	5	138,9	32,5	76,60		
	12	142,1	33,2	76,64	6	184,8	40,9	77,87		
4. pop. Tag	19	88,3	20,0	77,35	13	54,0	13,7	74,63		
	20	225,8	43,5	80,74	14	68,6	20,1	70,70		
	21	235,7	42,0	82,18	15	110,9	25,6	76,92		
	22	112,6	23,1	79,48	16	74,1	19,7	73,41		
	23	251,9	48,9	80,59	17	116,5	25,2	78,37		
	24	159,1	33,2	79,13	18	69,8	16,2	76,79		
5. pop. Tag	31	158,9	26,5	83,32	25	148,5	20,7	86,06		
	32	169,2	33,4	80,26	26	197,0	46,8	76,24		
	33	191,3	44,8	76,58	27	150,2	34,8	76,83		
	34	207,5	43,8	78,89	28	124,4	33,5	73,07		
	35	132,9	24,9	81,26	29	79,2	19,9	74,87		
	36	232,2	49,8	78,55	30	101,7	24,7	75,71		
6. pop. Tag	43	117,8	20,1	82,94	37	69,6	16,2	76,72		
	44	114,1	29,8	73,88	38	84,7	22,5	73,44		
	45	173,4	34,1	80,33	39	95,4	23,3	75,58		
	46	247,5	45,6	81,58	40	323,0	81,9	74,64		
	47	306,8	69,7	77,28	41	118,9	31,8	73,25		
	48	144,1	38,0	73 63	42	191,4	43,3	77,38		

Wassergehalt
Laparotomienarbe

Serie A

Serie B

	Tier	Nr.	Gewicht mg Wasseran-			Tier	Nr.	Gewicht mg Wasseran-		
			FG	TG	teil in % des FG			FG	TG	teil in % des FG
9. pop. Tag	55	127,9	26,3	79,44	49	139,4	28,8	79,34		
	56	204,5	58,1	71,59	50	116,5	25,1	78,45		
	57	146,4	29,1	80,12	51	111,8	25,6	77,10		
	58	252,2	60,6	75,97	52	157,6	42,0	73,35		
	59	124,1	28,7	76,87	53	117,0	29,9	74,44		
	60	89,9	17,5	80,53	54	135,0	31,1	76,96		
14. pop. Tag	67	150,4	39,4	73,80	61	86,7	24,5	71,74		
	68	154,9	37,9	75,53	62	186,4	47,3	74,62		
	69	141,8	35,1	75,25	63	156,3	41,0	73,77		
	70	171,1	34,2	80,01	64	157,6	35,3	77,60		
	71	134,7	35,6	73,57	65	147,2	38,0	74,18		
	72	106,6	31,6	70,36	66	154,4	38,3	75,19		
21. pop. Tag	92	108,1	29,3	72,90	86	159,3	37,9	76,21		
	93	127,0	32,0	74,80	87	171,2	47,2	72,43		
	94	98,8	23,3	76,42	88	188,5	58,9	68,75		
	95	124,0	39,0	68,55	89	107,6	28,7	73,33		
	96	212,3	56,9	73,20	90	269,6	73,6	72,70		
	97	150,4	45,2	69,95	91	211,3	50,2	76,24		

Tab. 35 c: Wassergehalt
Laparotomienarbe

Serie C

	Tier Nr.	Gewicht mg		Wasseran- teil in % des FG
		FG	TG	
3. pop. Tag	111	66,2	19,8	70,09
	112	255,1	49,5	80,60
	113	101,7	24,9	75,52
	114	257,3	83,2	67,66
	115	233,9	58,4	75,03
	116	258,3	65,1	74,80
4. pop. Tag	119	172,2	39,0	77,35
	120	171,0	40,5	76,32
	121	194,6	46,3	76,26
	122	305,6	64,0	79,06
	123	276,4	60,7	78,04
	124	347,1	78,2	77,47
5. pop. Tag	127	133,5	27,2	79,63
	128	266,1	53,0	80,08
	129	596,6	126,1	78,86
	130	574,0	133,8	76,69
	131	267,0	55,2	79,33
	132	369,3	73,7	80,04
6. pop. Tag	135	141,9	30,1	78,79
	136	138,8	29,3	78,89
	137	297,8	68,6	76,96
	138	359,1	73,1	79,48
	139	227,5	55,4	75,65
	140	373,8	80,1	78,57

Wassergehalt
Laparotomienarbe

Serie C

		Gewicht mg		Wasseran- teil in % des FG
	Tier Nr.	FG	TG	
9. pop. Tag	143	512,6	106,3	79,26
	144	287,7	63,3	77,80
	145	370,4	79,7	78,48
	146	522,5	111,9	78,58
	147	328,7	64,1	80,50
	148	171,3	38,0	77,82
14. pop. Tag	76	341,9	71,9	78,97
	77	226,2	44,1	80,50
	78	270,2	49,3	81,75
	82	250,2	54,4	78,26
	84	356,1	80,4	77,42
	85	366,3	86,0	76,52
21. pop. Tag	105	451,7	101,8	77,46
	106	490,7	106,1	78,38
	107	525,7	125,1	76,20
	108	488,0	116,4	76,15
	109	350,2	95,0	72,87
	110	397,7	113,3	71,51

Tab. 36 b: Wasserüberschuß der Gastrotomienarbe gegenüber der Magenrückfläche

Serie C

pop. Tag	3.		4.		5.		6.	
	Tier Nr.	H ₂ O-Überschuß mg/100 mg FG	Tier Nr.	H ₂ O-Überschuß mg/100 mg FG	Tier Nr.	H ₂ O-Überschuß mg/100 mg FG	Tier Nr.	H ₂ O-Überschuß mg/100 mg FG
	111	0,02	119	1,84	127	3,42	135	2,64
	112	2,16	120	3,30	128	1,58	136	2,61
	113	- 2,35	121	2,15	129	2,40	137	2,08
	114	3,99	122	3,73	130	3,36	138	2,92
	115	2,33	123	0,99	131	2,91	139	0,93
	116	0,15	124	0,57	132	- 1,25	140	3,32

pop. Tag	9.		14.		21.	
	Tier Nr.	H ₂ O-Überschuß mg/100 mg FG	Tier Nr.	H ₂ O-Überschuß mg/100 mg FG	Tier Nr.	H ₂ O-Überschuß mg/100 mg FG
	143	2,41	76	3,97	105	1,88
	144	2,43	77	1,47	106	3,65
	145	1,39	78	2,33	107	2,34
	146	2,97	82	2,61	108	2,20
	147	1,27	84	3,17	109	1,39
	148	0,43	85	2,27	110	0,24

Tab. 37 a: Hydroxyprolingehalt
Magenrückfläche

Serie A

Tier Nr.	PG	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
		mg		E ₁	E ₂			
3.pop. Tag	7	2,78		0,250	0,260	0,2550	38,98	14,02
	8	3,40		0,215	0,195	0,2050	28,97	8,52
	9	3,89		0,260	0,265	0,2625	40,49	10,41
	10	4,12		0,320	0,325	0,3225	52,49	12,74
	11	3,45		0,250	0,260	0,2550	38,99	11,30
	12	2,69		0,205	0,225	0,2150	30,96	11,51
4.pop. Tag	19	3,11		0,225	0,220	0,2275	33,46	10,76
	20	3,22		0,335	0,335	0,3350	55,01	17,08
	21	3,29		0,285	0,290	0,2875	45,50	13,83
	22	3,14		0,290	0,300	0,2950	47,00	14,97
	23	2,68		0,220	0,235	0,2275	33,47	12,49
	24	3,90		0,255	0,260	0,2575	39,48	10,12
5.pop. Tag	31	3,61		0,280	0,285	0,2825	44,49	12,32
	32	2,38		0,185	0,195	0,1900	25,95	10,90
	33	3,05		0,270	0,280	0,2750	42,99	14,09
	34	1,83		0,170	0,170	0,1700	21,94	11,99
	35	3,06		0,285	0,295	0,2900	45,99	15,03
	36	2,68		0,235	0,245	0,2400	35,97	13,42
	43	3,21		0,210	0,220	0,2150	30,96	9,65
	44	2,26		0,185	0,175	0,1800	23,95	10,60
	45	3,37		0,290	0,290	0,2900	45,99	13,65
	46	2,10		0,210	0,220	0,2150	30,96	14,74
	47	4,56		0,375	0,385	0,3800	64,03	14,04
	48	1,77		0,165	0,165	0,1650	20,94	11,83

Hydroxyprolingehalt
Magenrückfläche

Serie A

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
9.pop. Tag	55	4,45	0,250	0,260	0,2550	38,98	8,76
	56	1,38	0,145	0,155	0,1500	17,94	13,00
	57	4,26	0,380	0,385	0,3825	64,53	15,15
	58	1,93	0,215	0,200	0,2075	29,46	15,26
	59	2,12	0,195	0,205	0,2000	27,96	13,19
	60	2,70	0,250	0,260	0,2550	38,98	14,44
14.pop. Tag	67	4,48	0,430	0,450	0,4400	76,05	16,98
	68	3,09	0,260	0,280	0,2700	41,98	13,59
	69	2,91	0,300	0,310	0,3050	49,00	16,84
	70	3,29	0,280	0,290	0,2850	44,99	13,67
	71	3,81	0,330	0,365	0,3475	57,52	15,10
	72	3,61	0,305	0,310	0,3075	49,50	13,71
21.pop. Tag	92	4,36	0,380	0,400	0,3900	66,03	15,14
	93	2,04	0,225	0,255	0,2400	35,97	17,63
	94	3,67	0,280	0,290	0,2850	44,99	12,26
	95	2,78	0,255	0,260	0,2575	39,48	14,20
	96	5,89	0,440	0,460	0,4500	78,06	13,25
	97	2,78	0,330	0,335	0,3325	54,51	19,61

Tab. 37 b: Hydroxyprolingehalt
Magenrückflüsse

Serie B

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
3.pop. Tag	1	4,00	0,280	0,315	0,2975	47,49	11,87
	2	3,65	0,250	0,255	0,2525	38,48	10,54
	3	2,35	0,170	0,175	0,1725	22,44	9,55
	4	2,38	0,150	0,160	0,1550	18,94	7,96
	5	3,31	0,240	0,250	0,2450	36,97	11,17
	6	4,70	0,400	0,410	0,4050	69,04	14,69
4.pop. Tag	13	2,92	0,180	0,195	0,1875	25,45	8,72
	14	2,64	0,160	0,170	0,1650	20,94	7,93
	15	2,68	0,230	0,200	0,2150	30,96	11,55
	16	2,35	0,205	0,175	0,1900	25,95	11,04
	17	2,52	0,235	0,245	0,2400	35,97	14,27
	18	3,28	0,270	0,300	0,2850	44,99	13,72
5.pop. Tag	25	3,79	0,340	0,340	0,3400	56,01	14,78
	26	3,12	0,250	0,275	0,2625	40,48	12,97
	27	3,96	0,300	0,295	0,2975	47,49	11,99
	28	2,73	0,185	0,195	0,1900	25,95	9,51
	29	3,79	0,220	0,230	0,2250	32,97	8,70
	30	3,55	0,230	0,245	0,2375	35,47	9,99
6.pop. Tag	37	3,32	0,200	0,235	0,2175	31,46	9,48
	38	2,49	0,185	0,215	0,2000	27,96	11,23
	39	2,69	0,165	0,195	0,1800	23,95	8,90
	40	3,69	0,300	0,320	0,3100	50,00	13,55
	41	3,04	0,260	0,265	0,2625	40,48	13,32
	42	5,15	0,400	0,405	0,4025	68,54	13,31

Hydroxyprolingehalt
Magenrückfläche

Serie B

Tier Nr.	PG	Gewicht mg	Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	/ug Hyp 20 ml	/ug Hyp mg PG
			E ₁	E ₂			
9.pop. Tag	49	4,04	0,280	0,290	0,2850	44,99	11,14
	50	2,64	0,220	0,230	0,2250	32,97	12,49
	51	3,10	0,230	0,255	0,2425	36,47	11,77
	52	2,11	0,155	0,150	0,1525	18,44	8,74
	53	3,08	0,220	0,230	0,2250	32,97	10,70
	54	3,60	0,300	0,310	0,3050	49,00	13,61
14.pop. Tag	61	4,99	0,430	0,450	0,4400	76,05	15,24
	62	4,59	0,360	0,370	0,3650	61,02	13,29
	63	2,89	0,215	0,230	0,2225	32,46	11,23
	64	4,41	0,410	0,410	0,4100	70,04	15,88
	65	3,24	0,300	0,315	0,3075	49,50	15,28
	66	2,54	0,195	0,195	0,1950	26,95	10,61
21.pop. Tag	86	3,42	0,295	0,300	0,2975	47,49	13,89
	87	3,71	0,265	0,270	0,2675	41,48	11,18
	88	2,36	0,220	0,225	0,2225	32,46	13,76
	89	2,86	0,280	0,310	0,2950	46,99	16,43
	90	3,39	0,290	0,300	0,2950	46,99	13,86
	91	2,59	0,210	0,220	0,2150	30,96	11,95

Tab. 37 c: Hydroxyprolingehalt
Magenrückfläche

Serie C

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
3.pop. Tag	111	3,25	0,390	0,420	0,4050	69,04	21,24
	112	2,62	0,250	0,255	0,2525	38,48	14,69
	113	2,89	0,275	0,385	0,3800	64,03	22,16
	114	2,92	0,320	0,330	0,3250	53,01	18,15
	115	2,10	0,285	0,285	0,2850	44,99	21,42
	116	4,61	0,500	0,510	0,5050	89,08	19,32
4.pop. Tag	119	4,21	0,405	0,425	0,4150	71,04	16,87
	120	2,74	0,300	0,300	0,3000	48,00	17,52
	121	4,62	0,355	0,390	0,3725	62,53	13,53
	122	3,69	0,350	0,320	0,3350	55,01	14,91
	123	2,78	0,275	0,265	0,2700	41,98	15,10
	124	4,05	0,390	0,390	0,3900	66,03	16,30
5.pop. Tag	127	2,41	0,225	0,225	0,2250	32,97	13,68
	128	3,51	0,290	0,300	0,2950	46,99	13,39
	129	3,81	0,330	0,350	0,3400	56,01	14,70
	130	3,70	0,330	0,385	0,3525	58,52	15,82
	131	3,40	0,290	0,300	0,2950	46,99	13,82
	132	2,63	0,235	0,255	0,2450	36,97	14,06
6.pop. Tag	135	3,66	0,305	0,280	0,2925	46,49	12,70
	136	3,71	0,345	0,380	0,3625	60,52	16,31
	137	3,43	0,275	0,280	0,2775	43,49	12,68
	138	3,44	0,330	0,350	0,3400	56,01	16,28
	139	4,09	0,390	0,390	0,3900	66,03	16,14
	140	4,78	0,400	0,440	0,4200	72,04	15,07

Hydroxyprolingehalt
Magenrückfläche

Serie C

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
9.pop. Tag	143	2,63	0,215	0,235	0,2250	32,97	12,53
	144	2,25	0,225	0,225	0,2250	32,97	14,65
	145	2,72	0,285	0,295	0,2900	45,99	16,91
	146	4,09	0,460	0,450	0,4550	79,06	19,33
	147	3,34	0,325	0,315	0,3200	52,00	15,57
	148	3,09	0,360	0,350	0,3550	59,02	19,10
14.pop. Tag	76	2,48	0,260	0,240	0,2500	37,98	15,31
	77	3,80	0,305	0,320	0,3125	50,50	13,29
	78	2,00	0,210	0,205	0,2075	29,46	14,73
	82	1,99	0,235	0,235	0,2350	34,97	17,57
	84	2,74	0,310	0,300	0,3050	49,00	17,88
	85	1,91	0,220	0,215	0,2175	31,46	16,47
21.pop. Tag	105	3,21	0,280	0,290	0,2850	44,99	14,02
	106	2,70	0,240	0,235	0,2375	35,47	13,14
	107	2,19	0,235	0,230	0,2325	34,47	15,74
	108	3,76	0,290	0,295	0,2925	46,49	12,37
	109	3,31	0,250	0,240	0,2450	36,97	10,84
	110	2,63	0,250	0,235	0,2425	36,47	13,87

Tab. 38 a: Hydroxyprolingehalt
Gastrotomienarbe

Serie B

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
3.pop. Tag	1	3,90	0,215	0,265	0,2400	35,97	9,22
	2	3,63	0,210	0,220	0,2150	30,96	8,53
	3	2,75	0,180	0,190	0,1850	24,95	9,07
	4	2,43	0,155	0,155	0,1550	18,94	7,79
	5	2,71	0,205	0,205	0,2050	28,96	10,69
	6	3,02	0,240	0,240	0,2400	35,97	11,91
4.pop. Tag	13	3,53	0,240	0,235	0,2375	35,47	10,05
	14	3,24	0,210	0,220	0,2150	30,96	9,56
	15	4,72	0,350	0,370	0,3600	60,02	12,72
	16	2,54	0,190	0,180	0,1850	24,95	9,82
	17	3,90	0,340	0,340	0,3400	56,01	14,36
	18	2,54	0,245	0,245	0,2450	36,97	14,56
5.pop. Tag	25	3,78	0,310	0,310	0,3100	50,00	13,23
	26	2,41	0,230	0,225	0,2275	33,47	13,89
	27	4,21	0,360	0,385	0,3725	62,53	14,85
	28	3,70	0,285	0,295	0,2900	45,99	12,43
	29	3,88	0,275	0,285	0,2800	43,99	11,34
	30	4,93	0,375	0,390	0,3825	64,53	13,09
6.pop. Tag	37	3,56	0,325	0,350	0,3375	55,51	15,59
	38	2,12	0,210	0,220	0,2150	30,96	14,60
	39	5,68	0,415	0,425	0,4200	72,04	12,68
	40	5,42	0,405	0,415	0,4100	70,04	12,92
	41	3,59	0,330	0,360	0,3450	57,01	15,88
	42	5,19	0,470	0,500	0,4850	85,07	16,39

Hydroxyprolingehalt

Gastrotomienarbe

Serie B

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
9. pop. Tag	50	3,70	0,360	0,390	0,3750	63,03	17,03
	51	3,17	0,395	0,405	0,4000	68,04	21,46
	52	3,03	0,270	0,280	0,2750	42,99	14,19
	53	3,61	0,450	0,465	0,4575	79,56	22,04
	54	3,31	0,340	0,365	0,3525	58,52	17,68
	55	3,11	0,265	0,280	0,2725	42,48	13,66
14. pop. Tag	61	2,14	0,325	0,325	0,3250	53,01	24,77
	62	2,85	0,265	0,260	0,2625	40,48	14,20
	63	2,35	0,330	0,340	0,3350	55,01	23,41
	64	4,32	0,480	0,515	0,4975	87,58	20,27
	65	4,22	0,440	0,470	0,4550	79,06	18,73
	66	1,24	0,155	0,160	0,1575	19,44	15,68
21. pop. Tag	86	2,17	0,360	0,365	0,3625	60,52	27,89
	87	4,11	0,480	0,500	0,4900	86,07	20,94
	88	2,07	0,295	0,315	0,3050	49,00	23,67
	89	1,64	0,250	0,255	0,2525	38,48	23,46
	90	2,80	0,395	0,410	0,4025	68,54	24,48
	91	1,87	0,310	0,310	0,3100	50,00	26,74

Tab. 38 b: Hydroxyprolingehalt
Gastrotomienarbe

Serie C

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
3.pop. Tag	111	1,97	0,235	0,235	0,2350	34,97	17,75
	112	2,41	0,240	0,250	0,2450	36,97	15,34
	113	2,05	0,165	0,170	0,1675	21,44	10,46
	114	2,31	0,180	0,190	0,1850	24,95	10,80
	115	1,98	0,240	0,240	0,2400	35,97	18,17
	116	2,01	0,185	0,195	0,1900	25,95	12,91
4.pop. Tag	120	2,81	0,220	0,230	0,2250	32,97	11,73
	121	2,60	0,205	0,215	0,2100	29,96	11,52
	123	2,87	0,225	0,250	0,2375	35,47	12,36
	124	3,29	0,225	0,230	0,2275	33,47	10,17
	119	2,46	0,195	0,175	0,1850	24,95	10,14
	122	2,45	0,220	0,215	0,2175	31,46	12,84
5.pop. Tag	127	2,45	0,240	0,240	0,2400	35,97	14,68
	128	3,16	0,300	0,300	0,3000	48,00	15,19
	129	3,39	0,255	0,265	0,2600	39,98	11,79
	130	4,04	0,295	0,310	0,3025	48,50	12,00
	131	4,07	0,325	0,325	0,3250	53,01	13,02
	132	2,09	0,165	0,165	0,1650	20,94	10,02
6.pop. Tag	135	2,44	0,210	0,235	0,2225	32,46	13,31
	136	2,13	0,185	0,200	0,1925	26,45	12,42
	137	3,09	0,330	0,320	0,3250	53,01	17,15
	138	1,99	0,200	0,200	0,2000	27,96	14,05
	139	3,23	0,305	0,305	0,3050	49,00	15,17
	140	4,21	0,320	0,340	0,3300	54,01	12,83

Hydroxyprolingehalt
Gastrotomienarbe

Serie C

Tier Nr.	PG	Gewicht mg	Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
			E_1	E_2			
9.pop. Tag	143	3,62	0,385	0,410	0,3975	67,54	18,66
	144	2,13	0,235	0,235	0,2350	34,97	16,42
	145	3,27	0,415	0,415	0,4150	71,04	21,73
	146	3,34	0,320	0,305	0,3125	50,50	15,12
	147	2,32	0,310	0,310	0,3100	50,00	21,55
	148	3,25	0,340	0,340	0,3400	56,01	17,23
14.pop. Tag	76	2,39	0,310	0,305	0,3075	49,50	20,71
	77	3,40	0,455	0,450	0,4525	78,56	23,11
	78	2,99	0,380	0,370	0,3750	63,03	21,08
	82	2,41	0,315	0,335	0,3250	53,01	21,99
	84	2,78	0,415	0,420	0,4175	71,54	25,73
	85	1,70	0,240	0,240	0,2400	35,97	21,16
21.pop. Tag	105	1,99	0,330	0,345	0,3375	55,51	27,89
	106	2,49	0,435	0,435	0,4350	75,05	30,14
	107	1,94	0,320	0,315	0,3175	51,50	26,55
	108	3,42	0,440	0,430	0,4350	75,05	21,94
	109	1,98	0,265	0,265	0,2650	40,98	20,70
	110	2,52	0,390	0,390	0,3900	66,03	26,20

Tab. 39 a: Hydroxyprolingehalt

Laparotomienarbe

Serie A

Tier Nr.	PG mg	Gewicht		Extinktionen		$E_1 + E_2$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
		PG	mg	E_1	E_2	$\frac{2}{2}$		
3.pop. Tag	7	2,13		0,230	0,240	0,2350	34,97	16,42
	8	3,85		0,275	0,280	0,2775	43,49	11,30
	9	2,60		0,215	0,230	0,2225	32,46	12,49
	10	4,04		0,335	0,340	0,3375	55,51	13,74
	11	2,35		0,210	0,220	0,2150	30,96	13,18
	12	2,95		0,240	0,220	0,2300	33,97	11,51
4.pop. Tag	19	4,43		0,380	0,370	0,3750	63,03	14,23
	20	2,86		0,360	0,370	0,3650	61,02	21,34
	21	2,96		0,350	0,355	0,3525	58,52	19,77
	22	4,08		0,465	0,480	0,4725	82,57	20,24
	23	1,93		0,220	0,225	0,2225	32,46	16,82
	24	3,11		0,315	0,330	0,3225	52,51	16,88
5.pop. Tag	31	2,36		0,275	0,290	0,2825	44,49	18,85
	32	2,38		0,340	0,340	0,3400	56,01	23,53
	33	2,30		0,255	0,255	0,2550	38,98	16,95
	34	3,36		0,340	0,335	0,3375	55,51	16,52
	35	2,99		0,415	0,425	0,4200	72,04	24,10
	36	3,23		0,460	0,460	0,4600	80,06	24,79
6.pop. Tag	43	3,22		0,395	0,410	0,4025	68,54	21,28
	44	2,93		0,370	0,375	0,3725	62,53	21,34
	45	3,81		0,410	0,410	0,4100	70,04	18,38
	46	3,13		0,265	0,260	0,2625	40,48	12,93
	47	3,08		0,325	0,315	0,3200	52,00	16,88
	48	1,94		0,215	0,215	0,2150	30,96	15,96

Hydroxyprolingehalt
Laparotomienarbe

Serie A

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
9.pop. Tag	55	2,86	0,325	0,350	0,3375	55,51	19,41
	56	2,09	0,270	0,290	0,2800	43,99	21,05
	57	3,19	0,330	0,360	0,3450	57,01	17,87
	58	2,68	0,230	0,240	0,2350	34,97	13,05
	59	2,92	0,285	0,285	0,2850	44,99	15,41
	60	2,21	0,245	0,255	0,2500	37,98	17,18
14.pop. Tag	67	3,58	0,420	0,410	0,4150	71,04	19,84
	68	3,92	0,405	0,430	0,4175	71,54	18,25
	69	3,72	0,510	0,520	0,5150	91,08	24,48
	70	1,97	0,270	0,290	0,2800	43,99	22,33
	71	2,71	0,430	0,435	0,4325	74,55	27,51
	72	2,07	0,345	0,360	0,3525	58,52	28,27
21.pop. Tag	92	1,90	0,315	0,320	0,3175	51,50	27,11
	93	2,15	0,430	0,410	0,4200	72,04	33,51
	94	2,64	0,450	0,460	0,4550	79,06	29,95
	95	1,99	0,415	0,420	0,4175	71,54	35,95
	96	2,25	0,380	0,380	0,3800	64,03	28,46
	97	1,91	0,385	0,395	0,3900	66,03	34,57

Tab. 39 b: Hydroxyprolingehalt
Laparotomienarbe

Serie B		Gewicht		Extinktionen		$E_1 + E_2$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
Tier	Nr.	PG	mg	E_1	E_2	$\frac{E_1 + E_2}{2}$		
3.pop. Tag	1	3,34		0,360	0,375	0,3675	61,52	18,42
	2	4,03		0,325	0,330	0,3275	53,51	13,28
	3	2,83		0,315	0,325	0,3200	52,00	18,38
	4	4,08		0,410	0,410	0,4100	70,04	17,17
	5	5,11		0,405	0,415	0,4100	70,04	13,71
	6	4,07		0,365	0,385	0,3750	63,03	15,49
4.pop. Tag	13	2,78		0,260	0,300	0,2800	43,99	15,82
	14	2,62		0,290	0,295	0,2925	46,49	17,75
	15	3,12		0,295	0,295	0,2950	46,99	15,06
	16	2,06		0,240	0,240	0,2400	35,97	17,46
	17	4,67		0,430	0,460	0,4450	77,05	16,50
	18	3,81		0,335	0,345	0,3400	56,01	14,70
5.pop. Tag	25	2,53		0,295	0,290	0,2925	46,49	18,38
	26	3,30		0,395	0,400	0,3975	67,54	20,47
	27	4,83		0,445	0,460	0,4525	78,56	16,26
	28	2,49		0,265	0,300	0,2825	44,49	17,87
	29	2,88		0,265	0,275	0,2700	41,98	14,58
	30	2,04		0,205	0,235	0,2200	31,96	15,67
6.pop. Tag	37	2,29		0,200	0,185	0,1925	26,45	11,55
	38	2,40		0,275	0,280	0,2775	43,49	18,12
	39	4,03		0,295	0,305	0,3000	48,00	11,91
	40	2,76		0,230	0,235	0,2325	34,47	12,49
	41	4,08		0,350	0,370	0,3600	60,02	14,71
	42	2,58		0,270	0,280	0,2750	42,99	16,66

Hydroxyprolingehalt
Laparotomienarbe

Serie B

Tier Nr.	PG	Gewicht mg	Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
			E ₁	E ₂			
9.pop. Tag	49	4,08	0,330	0,350	0,3400	56,01	13,73
	50	2,22	0,240	0,245	0,2425	36,47	16,43
	51	2,26	0,280	0,305	0,2925	46,49	20,57
	52	1,62	0,210	0,230	0,2200	31,96	19,73
	53	2,83	0,335	0,350	0,3425	56,51	19,97
	54	2,49	0,230	0,240	0,2350	34,97	14,04
14.pop. Tag	61	2,03	0,280	0,295	0,2875	45,49	22,41
	62	1,85	0,305	0,315	0,3100	50,00	27,03
	63	2,34	0,360	0,375	0,3675	61,52	26,29
	65	3,19	0,365	0,380	0,3725	62,53	19,60
	64	2,90	0,350	0,360	0,3550	59,02	20,35
	66	1,56	0,210	0,220	0,2150	30,96	19,85
21.pop. Tag	86	1,96	0,325	0,345	0,3350	55,01	28,07
	87	3,23	0,445	0,435	0,4400	76,05	23,55
	88	1,81	0,360	0,370	0,3650	61,02	33,71
	89	1,77	0,305	0,315	0,3100	50,00	28,25
	90	2,03	0,330	0,345	0,3375	55,51	27,35
	91	1,69	0,295	0,305	0,3000	48,00	28,40

Tab. 39 c: Hydroxyprolingehalt
Laparotomienarbe

Serie C

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
3.pop. Tag	111	2,31	0,300	0,290	0,2950	46,99	20,34
	112	3,72	0,310	0,320	0,3150	51,00	13,71
	113	1,96	0,180	0,190	0,1850	24,95	12,73
	114	1,99	0,180	0,175	0,1775	23,45	11,78
	115	2,05	0,265	0,275	0,2700	41,98	20,48
	116	2,04	0,225	0,230	0,2275	33,47	16,41
4.pop. Tag	119	2,04	0,200	0,210	0,2050	28,96	14,20
	120	2,69	0,235	0,240	0,2375	35,47	13,19
	121	2,14	0,230	0,230	0,2300	33,97	15,87
	123	2,11	0,260	0,260	0,2600	39,98	18,95
	124	3,72	0,255	0,270	0,2625	40,48	10,88
	125	2,95	0,335	0,335	0,3350	55,01	18,65
5.pop. Tag	127	3,26	0,270	0,270	0,2700	41,98	12,88
	128	3,67	0,410	0,430	0,4200	72,04	19,63
	129	4,29	0,280	0,300	0,2900	45,99	10,72
	130	3,37	0,370	0,395	0,3825	64,53	19,15
	131	2,26	0,200	0,200	0,2000	27,96	12,37
	132	3,46	0,240	0,255	0,2475	37,47	10,83
6.pop. Tag	135	2,32	0,225	0,250	0,2375	35,47	15,29
	136	2,32	0,250	0,270	0,2600	39,98	17,23
	137	3,54	0,295	0,300	0,2975	47,49	13,42
	138	3,01	0,250	0,240	0,2450	36,97	12,28
	139	2,07	0,245	0,245	0,2450	36,97	17,86
	140	2,05	0,205	0,225	0,2150	30,96	15,10

Hydroxyprolingehalt

Laparotomienarbe

Serie C

Tier Nr.	Gewicht		Extinktionen		$\frac{E_1 + E_2}{2}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{20 \text{ ml}}$	$\frac{\mu\text{g Hyp}}{\text{mg PG}}$
	PG	mg	E ₁	E ₂			
9.pop. Tag	143	3,75	0,435	0,450	0,4425	76,55	20,41
	144	3,16	0,420	0,420	0,4200	72,04	22,80
	145	2,18	0,380	0,380	0,3800	64,03	29,37
	146	3,24	0,500	0,495	0,4975	87,58	27,03
	147	2,92	0,380	0,395	0,3875	65,53	22,44
	148	1,75	0,280	0,280	0,2800	43,99	25,14
14.pop. Tag	76	2,07	0,300	0,295	0,2975	47,49	22,94
	77	1,56	0,265	0,275	0,2700	41,98	26,91
	78	2,01	0,350	0,350	0,3500	58,02	28,86
	82	2,88	0,480	0,475	0,4775	83,57	29,02
	84	2,35	0,345	0,340	0,3425	56,51	24,05
	85	2,13	0,295	0,300	0,2975	47,49	22,30
21.pop. Tag	105	2,43	0,365	0,370	0,3675	61,52	25,32
	106	2,64	0,505	0,500	0,5025	88,58	33,55
	107	2,08	0,355	0,365	0,3600	60,02	28,86
	108	2,23	0,420	0,425	0,4225	72,55	32,53
	109	2,54	0,360	0,360	0,3600	60,02	23,63
	110	2,60	0,370	0,375	0,3725	62,53	24,05

Tab. 40 a: Hydroxyprolinüberschuß der Gastrotomienarbe gegenüber der Magenrückfläche

Serie B

pop. Tag:	3.		4.		5.		6.	
	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG
	1	- 2,65	13	1,33	25	- 1,55	37	6,11
	2	- 2,01	14	1,63	26	0,92	38	3,37
	3	- 0,48	15	1,17	27	2,86	39	3,78
	4	- 0,17	16	- 1,22	28	2,92	40	- 0,63
	5	- 0,48	17	0,09	29	2,64	41	2,56
	6	- 2,78	18	0,84	30	3,10	42	3,08

pop. Tag:	9.		14.		21.	
	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG
	49	5,89	61	9,53	86	14,00
	50	8,97	62	0,91	87	9,76
	51	2,42	63	12,18	88	9,91
	52	13,30	64	4,39	89	7,03
	53	6,98	65	3,45	90	10,62
	54	0,05	66	5,07	91	14,79

Tab. 40 b: Hydroxyprolinüberschuß der Gastrotomienarbe gegenüber der Magenrückfläche

Serie C									
pop. Tag:	3.			4.			5.		
	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.
	111	- 3,49	119	- 5,14	127	1,00	135	0,61	
	112	0,65	120	- 6,00	128	1,80	136	- 3,89	
	113	-11,70	121	- 1,17	129	- 2,91	137	4,47	
	114	- 7,35	122	- 4,74	130	- 3,82	138	- 2,23	
	115	- 3,25	123	- 4,96	131	- 0,80	139	- 0,97	
	116	- 6,41	124	- 3,46	132	- 4,04	140	- 2,24	
pop. Tag	9.			14.			21.		
	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.	Hyp-Überschuß /ug Hyp/mg PG	Tier Nr.
	143	6,13	76	5,40	105	13,87			
	144	1,77	77	9,82	106	17,00			
	145	4,82	78	6,35	107	10,81			
	146	- 4,21	82	4,42	108	9,57			
	147	5,98	84	7,85	109	9,86			
	148	- 1,87	85	4,69	110	12,33			

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMSONS, R.J., MUSCO, F., ENQUIST, I.F.:
The relationship of collagen content to wound strength in normal and scorbutic animals
Surg. Gynecol. Obstet. 119: 323 - 329 (1964)
2. ADAMSONS, R.J., MUSCO, F., ENQUIST, I.F.:
The chemical dimensions of a healing incision
Surg. Gynecol. Obstet. 123: 515 - 521 (1966)
3. ADAMSONS, R.J., MUSCO, F., ENQUIST, I.F.:
The water content of healing incisions
Surg. Gynecol. Obstet. 124: 733 - 741 (1967)
4. ANDERS, A., BODEMANN, T., BAER, U., BAUKNECHT, K.J.,
LAWERENZ, J.U.:
Eignen sich Fibrinklebung und Kollagenvlies zur
zusätzlichen Nahtsicherung von Kolonanastomosen?
Vortrag: Chirurgisches Forum, München 1981
5. BAER, U., WINTER, S., BAUKNECHT, K.J., HÄRING, R.:
Experimentelle Untersuchungen über die Berstungs-
druckfestigkeit und den Hydroxyprolingehalt von
Kolonanastomosen am bestrahlten Rattendarm
127. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher
Chirurgen
Forum: Experimentelle Chirurgie, Berlin 1981
6. BAUKNECHT, K.J., BAER, U., HÄRING, R., KONRADT, J.:
Tierexperimentelle Untersuchung über die Wundheilung
im Coli-Endotoxin-Schock bei gleichzeitiger F-XIII-
Substitution
125. Tagung der Vereinigten Norddeutschen Chirurgen
Forum: Experimentelle Chirurgie, Kiel 1980
7. BENEKE, G.:
Regeneration
In: SANDRITTER, W., BENEKE, G. (Hrsg.):
Allgemeine Pathologie pp. 602 ff. (Schattauer,
Stuttgart/New York 1974)
8. BEVIN, A.G., MADDEN, J.W.:
Localization of collagen synthesis in healing wounds
Surg. Forum 20: 65 - 66 (1969)
9. BITTER-SUERMAN, D., HADDING, U.:
Influence of Lipid A and various LPS-preparations
on the third component of complement (C 3): Bio-
logical significance of this interaction
In: URBASCHEK, URBASCHEK, NETER: Gram-negative
bacterial infections and mode of endotoxin actions,
pp. 335 - 337 (Springer, Wien/New York 1975)

10. BLUMENKRANTZ, N., ASBOE-HANSEN, G.:
A quick and specific assay for hydroxyproline
Anal. Biochem. 55: 288 - 291 (1973)
11. BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie 5. Aufl.
Aminosäuren pp. 86 ff; Proteine pp. 137 ff.;
Binde- und Stützgewebe pp. 472 ff.
(de Gruyter, Berlin/New York 1977)
12. BURRI, C.:
Intensivtherapie beim septischen Schock
In: AHNEFELD, F.W., HALMÁGYI, M.: Intensivtherapie
beim septischen Schock p. 9
(Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1970)
13. CASTROVÁ, A., PEKÁREK, J., JOHANOVSKÝ, J.:
A study of vasoconstriction in the rabbit ear
vessel during endotoxin fever and the systemic
reaction of delayed (cellular) hypersensitivity
Folia Biol. 18: 336 (1972)
14. CAVANAGH, D., RAO, P.S., SUTTON, D.M.G.,
BHAGAT, B.D., BACHMANN, F.:
Pathophysiology of endotoxin shock in the primate
Amer. J. Obstet. Gynec. 108: 705 - 722 (1970)
15. CHVAPIL, M., PEACOCK, E.E.Jr., CARLSON, E.C.,
BLAU, S., STEINBRONN, K., MORTON, D.:
Colchicine and wound healing
J. Surg. Res. 28: 49 - 56 (1980)
16. CLARK, R.A., STONE, R.D., LEUNG, DYK, SILVER, I.,
HOHN, D.C., HUNT, T.K.:
Role of macrophages in wound healing
Surg. Forum 27: 16 (1976)
17. COHNHEIM:
Lectures on general Pathology
The New Sydenham Society, London 1882
18. COLIN, J.F., ELLIOT, P., ELLIS, H.:
The effect of uremia upon wound healing: an
experimental study
Br. J. Surg. 66: 793 - 797 (1979)
19. COTTIER, H.:
Pathogenese - Ein Handbuch für die ärztliche
Fortbildung
(Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1980)

20. CRONIN, K., JACKSON, D.S., DUNPHY, J.E.:
Changing bursting strength and collagen content
of the healing colon
Surg. Gynecol. Obstet. 126: 747 - 753 (1968)
- 20a CRONIN, K., JACKSON, D.S., DUNPHY, J.E.:
Specific activity of hydroxyproline-tritium in
the healing colon
Surg. Gynecol. Obstet. 126: 1061 (1968)
21. DALY, J.M., VARS, H.M., DUDRICK, S.J.:
Effects of protein depletion on strength of
colonic anastomoses
Surg. Gynecol. Obstet. 134: 15 (1972)
22. DENGLER, H.J., WIRTH, K.:
Sepsis
In: SCHETTLER, G. (Hrsg.): Innere Medizin Bd. I
p. 435 (Thieme, Stuttgart/New York 1980)
23. DEVEREUX, D.F., TRICHE, T.J., WEBBER, B.L.,
THIBAUT, L.E., BRENNAN, M.F.:
A study of adriamycin-reduced wound breaking
strength in rats
Cancer 45: 2811 - 2815 (1980)
24. DEVEREUX, D.F., KENT, H., BRENNAN, M.F.:
Time dependent effects of adriamycin and X-ray
therapy on wound healing in the rat
Cancer 45: 2805 - 2810 (1980)
25. DIEGELMANN, R.F., ROTHKOPF, L.C., COHEN, I.K.:
Measurement of collagen biosynthesis during
wound healing
J. Surg. Res. 19: 239 - 243 (1975)
26. DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen
Redaktion: DIEM, K., LENTNER, C.
(7. Ausg. Thieme, Stuttgart 1975)
- 26a DUNPHY, J.E.:
Preoperative preparation of the colon and other
factors affecting anastomotic healing
Cancer 28: 181 (1971)
27. EASTOE, J.E.:
Composition of collagen and allied proteins
In: RAMACHANDRAN, G.N. (ed.): Treatise in
collagen vol. 1, p. 1 (Academic Press, London 1967)

28. ECKERT, P.:
Septischer Schock
Klinikerzt 10: 634 - 645 (1981)
29. EDWARDS, C.A., O'BRIEN, W.D.Jr.:
Modified assay for determination of hydroxyproline
in a tissue hydrolysate
Clin. Chim. Acta. 104: 161 - 167 (1980)
30. EDWARDS, L.C., DUNPHY, J.E.:
Medical progress wound healing injury and normal
repair
New Eng. J. Med. 259: 224 - 233 (1958)
31. ELIN, R.J., WOLFF, S.M.:
Nonspecificity of the limulus amebocyte lysate
test: positive reactions with polynucleotides
and proteins
J. Infect. Dis. 128: 349 - 352 (1973)
32. FEY, R.:
Über die Erfassung des Bindegewebsgehaltes von
Fleischwaren mit der Hydroxyprolinmethode
Z. Lebensm. Unters. Forsch. 164: 233 - 238 (1977)
33. FINGER, H., HOF, H.:
Influence of pertussis vaccine and bacterial
endotoxin on blood leucocyte counts and numbers
of pre-existing antibody-forming cells in aged mice
Gerontologia 18: 63 (1972)
34. FLOREY, H.W.:
General Pathology p. 21
W.B. SAUNDERS, Philadelphia/London 1958
35. FORRESTER, J.C.:
Sutures and wound repair
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound
infection pp. 194 ff. (Appleton-Century-Crofts,
New York 1980)
36. FORRESTER, J.C.:
Collagen morphology in normal and wound tissue
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound
infection pp. 118 ff. (Appleton-Century-Crofts,
New York (1980)
37. FREIHOFER, U., ROBINSON, E.A., JACKSON, D.S.,
DUNPHY, J.E.:
The effect of bacterial endotoxin on connective
tissue growth and wound tensile strength
Surg. Forum 11: 293 - 295 (1960)

38. GAMBEE, L.P.:
A single layer open intestinal anastomosis
applicable to the small as well as the large
intestine
West. J. Surg. 59: 1 (1951)
39. GAYNOR, E.:
The role of granulocytes in endotoxin-induced
vascular injury
Blood 41: 797 - 808 (1973)
40. GERRITY, R.G., RICHARDSON, M., SCHWARTZ, C.J.:
Endotoxin induced vascular endothelial injury
Fed. Proc. 34: 848 (1975)
41. GEWURZ, H., SHIN, H.S., MERGENHAGEN, S.E.:
Interactions of the complement system with
endotoxic lipopolysaccharide: consumption of
each of the six terminal complement components
J. Exp. Med. 128: 1049 (1968)
42. GOLIGHER, J.C., GRAHAM, N.G., de DOMBAL, F.T.:
Anastomotic dehiscence after anterior resection
of rectum and sigmoid
Br. J. Surg. 57: 109 (1970)
43. GOODMAN, M.L., WAY, B.A., IRWIN, J.W.:
The inflammatory response to endotoxin
J. Path. 128: 7 - 14 (1979)
44. GOTTRUP, F.:
Healing of incisional wound in stomach and
duodenum - A biomechanical study
Amer. J. Surg. 140: 296 - 301 (1980)
45. GOURZIS, J.T., HOLLENBERG, M.W., NICKERSON, M.:
Involvement of adrenergic factors in the effects
of bacterial endotoxin
J. Exp. Med. 114: 593 - 604 (1961)
46. GREATOREX, G., WHITAKER, B.L., DIXON, R.A.:
Anastomotic failure in relation to blood trans-
fusion and blood loss
Proc. R. Soc. Med. 63: 751 (1970)
47. GREENBURG, G., HUNT, T.K.:
The proliferative response in vitro of vascular
endothelial and smooth muscle cells exposed to
wound fluids and macrophages
J. Cell. Physiol. 97: 353 (1978)

48. GREENE, E.C.:
Anatomy of the rat
(Hafner Publishing Company, New York 1968)
49. GREHN, M.:
Über die Toxizität einiger Spezies sog. nicht
fermentativer gramnegativer Bakterien
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 235: 84 - 89 (1976)
50. de HAAN, B.B., ELLIS, H., WILKS, M.:
The role of infection on wound healing
Sur. Gynecol. Obstet. 138: 693 - 700 (1974)
51. HAHN, E.G., MARTINI, G.A.:
Diagnostische Parameter der Kollagenbiosynthese
Internist 21: 195 - 201 (1980)
52. HARDAWAY, R.M., HUSNI, E.A., GREEVER, E.F.,
NOYES, H.E., BURNS, J.W.:
Endotoxin shock - A manifestation of intra-
vascular coagulation
Ann. Surg. 154: 791 - 802 (1961)
53. HASTINGS, J.C., van WINKLE, W.Jr., BARKER, E.,
HINES, D., NICHOLS, W.:
Effect of suture materials on healing wounds of
the stomach and colon
Surg. Gynecol. Obstet. 140: 701 - 707 (1975)
54. HAWLEY, P.R.:
Infection - the cause of anastomotic breakdown:
an experimental study
Proc. R. Soc. Med. 63: 752 (1970)
55. HEBEL, R., STROMBERG, M.W.:
Digestive system
In: Anatomy of the laboratory rat p. 43
(Williams and Wilkins, Baltimore 1976)
56. HERMANN, J.B., WOODWARD, S.C., PULASKI, E.J.:
Healing of colonic anastomoses in the rat
Surg. Gynecol. Obstet. 119: 269 (1964)
57. HERNANDEZ-RICHTER, H.J., STRUCK, H.:
Die Wundheilung
(Thieme, Stuttgart 1970)
58. HUNT, T.K., HALLIDAY, B.:
Inflammation in wound: from 'laudable pus' to
primary repair and beyond
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound
infection p.p. 281 ff. (Appleton-Century-Crofts,
New York 1980)

59. HUTH, K., RUWISCH, H., SCHMAHL, F.W., BLÜMEL, G.,
URBASCHKE, B.:
Histamin als Mediator der Endotoxin induzierten
und der posttraumatischen Hyperlipoproteinämie
Verh. dtsh. Ges. Kreisf. Forsch. 36: 319 - 324
(1970)
60. IRMER, W., KOSLOWSKI, L.:
Schock
In: KOSLOWSKI, IRMER, BUSHE (Hrsg.): Lehrbuch
der Chirurgie p. 69
(Schattauer, Stuttgart/New York 1978)
61. IRVIN, T.T., GOLIGHER, J.C.:
Aetiology of disruption of intestinal anastomoses
Br. J. Surg. 60: 461 - 464 (1973)
62. IRVIN, T.T., HUNT, T.K.:
Effect of malnutrition on colonic healing
Ann. Surg. 180: 765 - 772 (1974)
63. IRVIN, T.T.:
Problems of repair in the colon: laboratory and
clinical correlations
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound
infection pp. 160 ff. (Appleton-Century-Crofts,
New York 1980)
64. JACKSON, D.S.:
The biochemical basis of repair
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound
infection pp. 32 ff. (Appleton-Century-Crofts,
New York 1980)
65. JACOBSON, E.D., MEHLMANN, B., KALAS, J.P.:
Vasoactive mediators as the 'trigger mechanism'
of endotoxin shock
J. Clin. Invest. 43: 1000 - 1013 (1964)
66. JIBORN, H., AHONEN, J., ZEDERFELDT, B.:
Healing of experimental colonic anastomoses:
The effect of suture technic on collagen con-
centration in the colonic wall
Amer. J. Surg. 135: 333 - 340 (1978)
67. JIBORN, H., AHONEN, J., ZEDERFELDT, B.:
Healing of experimental colonic anastomoses:
III. Collagen metabolism in the colon after
left colon resection
Amer. J. Surg. 139: 398 - 405 (1980)

68. KASS, E.H., PORTER, P.J., MCGILL, M.W.,
VIVALDI, E.:
Clinical and experimental observations on the
significance of endotoxemia
In: KASS, WOLFF: Bacterial Lipopolysaccharides
pp. 291 - 294 (University Chicago Press,
Chicago/London 1973)
69. KLEIN, L.:
Hydroxyproline in urine and tissues
In: Standard methods of clinical chemistry 6:
41 ff. (1970)
70. KLEIN, L., BUTCHER, D.L., SUDILOVSKY, O.,
KIKKAWA, R., MILLER, M.:
Quantification of collagen in renal glomeruli
isolated from human nondiabetic and diabetic
kidneys
Diabetes 24: 1057 - 1065 (1975)
71. KÖRBER, F.:
Praktikum für Physiologische Chemie: Stütz- und
Bindegewebe, Calciumhaushalt
(Institut für Molekularbiologie und Biochemie
der FU Berlin 1978)
72. KOSLOWSKI, L.:
Wundentstehung - Wundheilung - Wundbehandlung
In: KOSLOWSKI, L., IRMER, W., BUSHE, K.A.:
Lehrbuch der Chirurgie pp. 3 ff.
(Schattauer, Stuttgart/New York 1978)
73. KRECKE, H.J.:
Schock
In: SCHETTLER, G. (Hrsg.): Innere Medizin Bd. I.
pp. 189 ff. (Thieme, Stuttgart/New York 1980)
74. KURSH, E.D., KLEIN, L.R., PERSKY, L., SCHMITT, J.,
KAYAL, S.:
A comparison of healing processes in uremic and
parallel-fed rats
Invest. Urol. 15: 328 - 330 (1978)
75. LERNER, R.G., GOLDSTEIN, R., CUMMINGS, G.:
Endotoxin induced disseminated intravascular
clotting: Evidence that it is mediated by
neutrophil production of tissue factor
Thromb. Res. 11: 253 - 261 (1977)
76. LEWIS, M.J., CAPS, W.F., GAZZANGIA, D.A.:
Primary resection of the colon for perforating
and obstruction lesions. A new technic for end
to end anastomoses
Dis. Colon Rect. 10: 352 (1967)

77. LÜSCHER, E.F.:
The activation of intravascular coagulation
by endotoxin
In: URBASCHEK, URBASCHEK, NETER: Gramnegative
bacterial infections and mode of endotoxin
actions pp. 357 - 361 (Springer, Wien/New York 1975)
78. LÜSCHER, E.F.:
Die Aktivierung des Gerinnungssystems im Verlauf
gramnegativer Infektionen und Endotoxinämien
Fortschr. Med. 93: 1072 - 1076 (1975)
79. LUNDGAARD-HANSEN, P.:
Pathophysiologie und Therapie des septischen
Schocks
Fortschr. Med. 10: 469 - 532 (1975)
80. LUNDGAARD-HANSEN, P.:
Neues in der Pathophysiologie des klinischen
Schocks
Chirurg 41: 417 (1974)
81. LYALL, M.H.:
Increased rate of collagen synthesis in intact
skin remote from an experimental wound in the rat
Br. J. Surg. 62: 653 (1975)
82. Mac NICOL, M.F., CLOWES, G.H.A.Jr.:
Comparision of proteolysis induced by starvation,
sepsis, and infusion of bradykinin or endotoxin
Surg. Forum 23: 45 - 47 (1972)
83. MADDEN, J.W., PEACOCK, E.E.Jr.:
Studies on the biology of collagen during wound
healing I.: Rate of collagen synthesis and
deposition in cutaneous wounds of the rat
Surgery 64: 288 - 294 (1968)
84. MADDEN, J.W., SMITH, H.C.:
The rate of collagen synthesis and deposition
in dehiscid and resutured wounds
Surg. Gynecol. Obstet. 130: 487 - 493 (1970)
85. MANI, U.V., RADHAKRISHNAN, A.N.:
The oxidation of hydroxyproline by chloramine-T:
evidence discounting pyrrole-2-carboxylate as an
intermediate in the reaction
Indian J. Biochem. Biophys. 13: 185 - 186 (1976)
86. MANZ, C.W., La TENDRESSE, C., SAKO, Y.:
The detrimental effects of drains on colonic
anastomoses: an experimental study
Dis. Colon Rectum 13: 17 (1970)

87. Mc GRATH, J.M., STEWART, G.J.:
The effects of endotoxin on vascular endothelium
J. Exp. Med. 129: 833 - 848 (1969)
88. Mc KAY, D.G., SHAPIRO, S.S.:
Alterations in the blood coagulation system
induced by bacterial endotoxin I. in vivo
(generalized Shwartzman reaction)
J. Exp. Med 107: 353 (1958)
89. Mc KAY, D.G.:
Participation of components of the blood
coagulation system in the inflammatory response
Amer. J. Path. 67: 181 (1972)
90. Mc KAY, D.G.:
Vessel wall and Thrombogenesis - endotoxin.
Thromb. Diath. Hemorrh. 29: 11 (1973)
91. MEIER, R.:
Polysaccharides in biology pp. 157 - 186
(Ciba Foundation Symposium 1958)
92. MEIER, R., DESAULLES, P.A., SCHAR, B.:
Verschiedenartiger Wirkungstypus bakterieller
"entzündungserregender" Substanzen und anderer
"Reizstoffe"
Arch. exp. Path. Pharmacol. 244: 104 - 122 (1955)
93. MERGENHAGEN, S.E., BLADEN, H.A., HSU, K.C.:
Electron microscopic localization of endotoxic
lipopolysaccharide in gram-negative organisms
Ann. N.Y. Acad. Sci. 133: 279 - 291 (1966)
94. MERKLE, P., BIGGEL, H., CLAES, L.:
Untersuchungen zur Beeinflussung der Wundheilung
durch Mangel an essentiellen Fettsäuren
Langenbecks Archiv für Chirurgie, Supplement 1979
pp. 243 - 245
95. MILLS, L.C.:
Corticosteroids in endotoxic shock
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 138: 507 - 511 (1971)
96. MOLLITT, D.L., MALANGONI, M.A., BALLANTINE, T.V.N.,
MIRKIN, L.D., GROSFELD, J.L.:
Effect of endotoxin on bursting strength and
collagen deposition in clean wounds
Surg. Forum 30: 479 - 481 (1979)

97. MORGENSTERN, L., YAMAKAWA, T., BEN-SHOSHAN, M.
et al.:
Anastomotic leakage after low colonic
anastomoses
Amer. J. Surg. 123: 104 (1972)
98. MÜLLER, D.:
Systematik der äußeren Krankheitsursachen
In: SANDRITTER, W., BENEKE, G.: Allgemeine
Pathologie p. 50 (Schattauer, Stuttgart/New York
1974)
99. NAGELSCHMIDT, M., STRUCK, H.:
Hydroxyprolin als Parameter des Kollagenstoff-
wechsels
Med. Welt 28: 334 (1977)
100. NEUHOF, H., MITTERMAYER, C., FREUDENBERG, N.:
Makro- und Mikrozirkulation im Schock
Verh. dtsch. Ges. Path. 62: 80 - 102 (1978)
101. NEUMAN, R., LOGAN, M.A.:
The determination of hydroxyproline
J. Biol. Chem. 184: 299 - 306 (1950)
102. NEUMAN, R., LOGAN, M.A.:
The determination of collagen and elastin
in tissues
J. Biol. Chem. 186: 549 - 556 (1950)
103. NIINIKOSKI, J.:
The effect of blood and oxygen supply on the
biochemistry of repair
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound
infection pp. 56 ff. (Appleton-Century-Crofts,
New York 1980)
104. NISHIJIMA, H., WEIL, M.H., SHUBIN, H.,
CAVANILLIS, J.:
Hemodynamic and metabolic studies on shock
associated with Gram-negative bacteriemia
Medicine (Baltimore) 52: 287 (1973)
105. NÖTHIGER, F., ZIEGLER, W.F., FINGER, J.,
KAUFMANN, R.:
Nahtmaterial in der Darmanastomose
Helvetica Chirurgica Acta, Supplementum 14:
1 - 42 (1980)
106. OLOUMI, M., JINDRAK, K., WEINER, M., ENQUIST, I.F.:
The time at which infected postoperative wounds
demonstrate increased strength
Surg. Gynecol. Obstet. 145: 702 - 704 (1977)

107. PETRIDES, P.E.:
Binde- und Stützgewebe; Stoffwechsel der Aminosäuren
In: HARPER, LÖFFLER, PETRIDES, WEISS: Physiologische Chemie pp. 810 ff.; pp. 444 ff.
(Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1975)
108. PINDUR, U.:
Zur Farbreaktion von Hydroxyprolin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd
Z. Lebensm. Unters. Forsch. 166: 148 - 150 (1978)
109. POLVERINI, P.J., COTRAN, R.S., GIMBRONE, M.A., UNANUE, E.R.:
Activated macrophages induce vascular proliferation
Nature 269: 804 (1977)
110. PROCKOP, D.J., UDENFRIEND, S.:
A specific method for the analysis of hydroxyproline in tissues and urine
Anal. Biochem. 1: 228 - 239 (1960)
111. ROBERT, A.:
Proposed terminology for the anatomy of the rat stomach
Gastroenterology 60: 344 (1971)
112. ROSENBERG, I.L., GRAHAM, N.G., de DOMBAL, F.T., GOLIGHER, J.C.:
Preparation of the intestine in patients undergoing major large-bowel surgery, mainly for neoplasms of the colon and rectum
Br. J. Surg. 58: 266 (1971)
113. ROSS, R.:
Inflammation, cell proliferation, and connective tissue formation in wound repair
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound infection pp. 1 ff. (Appleton-Century-Crofts, New York 1980)
114. SACHS, L.:
Der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben: U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney;
Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen
In: SACHS, L.: Angewandte Statistik pp. 230 ff; pp. 244 ff. (Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1974)
- 114a SANDBERG, N.:
On the healing of wounds in rats during the period of cicatrization
Acta Chir. Scand. 126: 294 - 299 (1963)

115. SANDRITTER, W.:
Störungen des Transports 1.42: Schock
In: SANDRITTER, W., BENEKE, G.: Allgemeine
Pathologie pp. 390 ff.
(Schattauer, Stuttgart/New York 1974)
116. SCHAUER, A.:
Initial liberation of biogenic amines and effect
of further mediators following application of
endotoxins
In: URBASCHEK, URBASCHEK, NETER: Gram-negative
bacterial infections and mode of endotoxin action
pp. 315 - 322 (Springer, Wien/New York 1975)
117. SCHILLACI, A., CAVALLARO, A., STIPA, S.:
Comparative results of three different techniques
for colonic anastomoses in the dog
Surg. Gynecol. Obstet. 149: 238 - 240 (1979)
118. SCHROCK, T.R., DEVENNEY, C.W., DUNPHY, J.E.:
Factors contributing to leakage of colonic
anastomoses
Ann. Surg. 177: 513 (1973)
119. SCHWAIGER, M.:
Postoperative Peritonitis
Langenbecks Arch. Chir. 347: 411 (1978)
120. SILL, V.:
Pathophysiologie des septischen Schocks bei
Peritonitis
Chirurg 47: 305 - 307 (1976)
121. SILVER, I.A.:
The physiology of wound healing
In: HUNT, T.K. (ed.): Wound healing and wound
infection pp. 11 ff. (Appleton-Century-Crofts,
New York 1980)
122. SKAY, H., KAMAROV, S.A., FELS, S.S., MERANTE, D.,
GRUENSTEIN, M., SIPLET, H.:
A simple method for the uniform production of
gastric ulceration in the rat
Gastroenterology 5: 43 (1945)
123. SMITH, M., ENQUIST, I.F.:
A quantitative study of impaired healing
resulting from infection
Surg. Gynecol. Obstet. 125: 965 - 973 (1967)

124. SPINK, W.W., REDDIN, J., ZAK, S.J., PETERSON, M., STARZECKI, B., SELJESZOG, E.:
Correlation of plasma catecholamine levels with hemodynamic changes in canine endotoxine shock
J. clin. Invest. 45: 78 - 85 (1966)
125. STEGEMANN, H., STALDER, K.:
Determination of hydroxyproline
Clin. Chim. Acta. 18: 267 - 273 (1967)
126. STEIN, H.D., KEISER, H.R., SJOERDSMA, A.:
Collagen synthesis in granulating wounds of rats and man
Surg. Forum 20: 63 (1969)
127. STEIN, H.D., KEISER, H.R.:
Collagen metabolism in granulating wounds.
J. Surg. Res. 11: 277 - 283 (1971)
128. STUMACHER, R.J., KOVNAT, M.J., Mc CABE, W.R.:
Limitations of the usefulness of the limulus assay for endotoxin
New Engl. J. Med. 288: 1261 - 1264 (1973)
129. TEMPLE, W.J., VOITK, A.J., SNELLING, C.F.T., CRISPIN, J.S.:
Effect of nutrition, diet and suture material on long term wound healing
Ann. Surg. 182: 93 - 97 (1975)
130. THAKRAL, K.K., GOODSON, W.H., HUNT, T.K.:
Stimulation of wound blood vessel growth by wound macrophages
J. Surg. Res. 26: 430 - 436 (1979)
131. URBASCHEK, B.:
Current aspects of chronic venous insufficiency
p. 140 (Ciba Geigy Ltd., Basel 1970)
132. URBASCHEK, B.:
Zur pathophysiologischen Bedeutung der Endotoxine
Fortschr. Med. 93: 1067 - 1071 (1975)
133. URBASCHEK, B., URBASCHEK, R.:
The inflammatory response to endotoxins
Bibl. Anat. 17: 74 - 104 (1979)
134. VICK, J., MEHLMANN, B., HEIFFER, M.H.:
Early histamine release and death due to endotoxin
Proc. Soc. exp. Biol. 137: 902 - 906 (1971)

135. WAISBREN, B.A.:
Gram-negative shock and endotoxin shock
Amer. J. Med. 36: 819 - 824 (1964)
136. WICHTERMANN, K.A., BAUE, A.E., CHAUDRY, I.H.:
Sepsis and septic shock - A review of laboratory
models and a proposal
J. Surg. Res. 29: 189 - 201 (1980)
137. van WINKLE, W.Jr., HASTINGS, J.C., BARKER, E.,
WOHLAND, W.:
Role of the fibroblast in controlling the rate
and extent of repair in wounds of various tissues
In: Biology of Fibroblast pp. 559 - 570,
KULONEN, E., PIKKARAINEN, J. (ed.)
(Academic Press, London/New York 1973)
138. WISE, L., McALISTER, W., STEIN, T., SCHUCK, P.:
Studies on the healing of anastomoses of small
and large intestines
Surg. Gynecol. Obstet. 141: 190 - 194 (1975)
139. WOESSNER, J.F.Jr.:
The determination of hydroxyproline in tissue
and protein samples containing small proportions
of this imino acid
Arch. Biochem. Biophys. 93: 440 - 447 (1961)

LEBENS LAUF

Name: Matthias Jereczek
Adresse: Selchower Str. 1, 1000 Berlin 44
Geburtsdatum: 12. Mai 1959
Geburtsort: Berlin
Eltern: Georg Jereczek, geb. am 30.4.1929
Gisela Jereczek, geb. Korthas,
geb. am 11.1.1926
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch
Schulbesuch: 1965 - 69 Kath. Grundschule St. Ludwig, Berlin
1969 - 77 Canisius-Kolleg (Gymnasium), Berlin
Schulabschluß: 1977 Allgemeine Hochschulreife
Hochschulbesuch: vom WS 1977/78 bis zum WS 1983/84 an der
Freien Universität Berlin, Fach Humanmedizin
Abgelegte Prüfungen: Aug. 1979 Ärztliche Vorprüfung
Aug. 1980 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Aug. 1982 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Nov. 1983 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Die Approbation als Arzt wurde mir am 23.11.1983 erteilt.

Seit dem 1.12.1983 bin ich in der I. Inneren Abteilung des
Krankenhauses am Urban (Chefarzt Prof. Dr. med. W. Dißmann)
in Berlin-Kreuzberg als Assistenzarzt tätig.

Berlin, den 31. März 1984

Herrn Prof. Dr. med. R. Häring danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten im Chirurgischen Forschungslabor des Klinikum Steglitz.

Herrn Dr. med. K.-J. Bauknecht danke ich für die wissenschaftliche Anregung und Hilfestellung bei der Planung, Durchführung und Ausarbeitung der Thematik.

Des weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen des Chirurgischen Forschungslabors, Frau Schwaneberg aus dem Labor der Klinischen Pharmakologie und den Mitarbeitern der Glasbläserei für die Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten.

Den Mitarbeitern der zentralen Tierhaltung des Klinikum Steglitz danke ich für Versorgung und Pflege der Versuchstiere.

Bei den Mitarbeitern der Foto- und Filmabteilung sowie der Graphischen Abteilung des Klinikum Steglitz bedanke ich mich bezüglich phototechnischer und graphischer Gestaltung der Arbeit.

